I. DIE KONSTITUTION DES SPERMIN-ALKALOIDES APHELANDRIN

II. DIE ABSOLUTEN KONFIGURATIONEN DER SPERMIN-ALKALOIDE O-METHYL-ORANTIN UND APHELANDRIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich

von

Peter Dätwyler
von Staffelbach/AG

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. M. Hesse

1980

Zürich 1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507205_0050

I. DIE KONSTITUTION DES SPERMIN-ALKALOIDES APHELANDRIN

II. DIE ABSOLUTEN KONFIGURATIONEN DER SPERMIN-ALKALOIDE O-METHYL-ORANTIN UND APHELANDRIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich

von

Peter Dätwyler
von Staffelbach/AG

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herrn Prof. Dr. Manfred Hesse danke ich herzlich für sein stetes Interesse und seine Unterstützung, welche er der vorliegenden Arbeit entgegengebracht hat.

Die Durchführung der Experimente der vorliegenden Arbeit über die Strukturen von zwei neuen Spermin-Alkaloiden erstreckte sich über einen Zeitraum von mehreren Jahren. Ein Teil der Untersuchungen in den Jahren 1972 - 1976 wurde von meinen Kollegen H. Bosshardt und Dr. H.O. Bernhard ausgeführt. Deren Ergebnisse sind in die vorliegende Dissertation integriert. Es handelt sich um die folgenden Versuche:

In Teil I : 1.2, 2.1 bis 2.4, 3.1, 3.4, 3.5, 4.1 bis 4.6.

In Teil II: 3, 4.1, 5.1 bis 5.3.

Gemeinsam erarbeitet wurden die Versuche 1.1 (Teil I) sowie 1, 2 und 4.2 (Teil II).

INHALTSVERZEICHNIS

ERSTER TEIL

Die Konstitution des Spermin-Alkaloides Aphelandrin

A. Theoretischer Teil

1. Einleitung 9
2. Charakterisierung von Aphelandrin 9
3. Abbaureaktionen mit $KMnO_4$, KOH und HCl 12
4. Hydrogenolysen 15
5. Hofmann-Abbau 18
6. Selektive Spaltung der N-monosubstituierten Amidbindung in Aphelandrin 20
7. Spektroskopische Untersuchungen 23
8. Zusammenfassung 28

B. Experimenteller Teil 29

C. Literaturverzeichnis 60

ZWEITER TEIL

Die absoluten Konfigurationen der Spermin-Alkaloide O-Methyl-orantin und Aphelandrin

A. Theoretischer Teil

1. Einleitung 62
2. Charakterisierung von O-Methyl-orantin 62
3. Isomerisierungsreaktionen an Aphelandrin, Orantin und deren Derivaten 65
4. Abbaureaktionen an O-Methyl-orantin 67
5. Untersuchungen zur Bestimmung der absoluten Konfigurationen von O-Methyl-orantin und Aphelandrin 69
6. Zusammenfassung 74

B. Experimenteller Teil 76

C. Literaturverzeichnis 87

ERSTER TEIL

Die Konstitution des Spermin-Alkaloides Aphelandrin [1]

A. THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

Alkaloide, die Spermin (1) als basische Komponente enthalten, kommen in der Natur selten vor. Bisher sind die folgenden macrocyclischen Stickstoffverbindungen bekannt: (+)-Chaenorhin aus Chaenorhinum-Arten (Scrophulariaceae) [2-4], die Homalium-Alkaloide (-)-Homalin, (-)-Hopromalinol, (-)-Hopromin und (-)-Hoprominol aus Homalium pronyense GUILLAUM. (Flacourtiaceae) [5] und die Pithecolobine aus Samanea saman MERR. (Leguminosae) [6]. Im folgenden wird über die Isolierung und Konstitutionsableitung eines neuen macrocyclischen Spermin-Alkaloides berichtet.

Aus den Wurzeln der zur Familie der Acanthaceae gehörenden, im südöstlichen Brasilien beheimateten [7], in anderen Teilen der Welt als Ziertopfpflanze gezüchteten Aphelandra squarrosa NEES mit der Zuchtbezeichnung "Fritz Prinsler" wurde in einer Ausbeute von 0,24% (auf Trockengewicht berechnet) ein Alkaloid isoliert, für welches der Name Aphelandrin (2) vorgeschlagen wird. Bezüglich des Vorkommens in anderen Aphelandra-Arten vgl. [8].

2. Charakterisierung von (+)-Aphelandrin (2)

Aphelandrin (2, $C_{28}H_{36}N_4O_4$, M = 492; Smp. 263° (Zers.), farblose Plättchen aus CH_3OH, Nadeln aus H_2O/CH_3OH; $[\alpha]_D$ = + 230° (CH_3OH)) besitzt ein UV.-Spektrum (C_2H_5OH) mit λ_{max} 228 nm ($\log \varepsilon$ = 4,23), 277 S (3,46), 283 (3,51) und 291 S (3,38), welches in 0,1 N wässeriger HCl keine signifikante Veränderung erfährt. In 0,1 N äthanolischer NaOH tritt eine bathochrome Verschiebung um 10 bis 20 nm auf, was auf das Vorliegen einer phenolischen Hydroxyl-

gruppe schliessen lässt. Das Spektrum von 2 zeigt eine sehr grosse Aehnlichkeit mit demjenigen von 2,3-Dihydro-3,5-dimethyl-2-(p-methoxyphenyl)-benzofuran (3) [1].

Im IR.-Spektrum von 2 (KBr) werden HN-, HO- und aromatische Gruppen angezeigt. Ein negativer Fluram-Test (vgl. [10]) schliesst die Anwesenheit primärer Aminfunktionen in Aphelandrin (2) aus. Das ^{1}H-NMR.-Spektrum (270 MHz; $CDCl_3/CD_3OD$) von 2 enthält im Bereich von 7,4-6,8 ppm Signale für 7,4±0,7 Protonen, deren Analyse (vgl. exper. Teil) die Anwesenheit eines 1,4-disubstituierten und eines 1,2,4-trisubstituierten Aromaten belegt. Für eine weitergehende Interpretation der NMR.-Spektren vgl. Kap. 7 und exper. Teil.

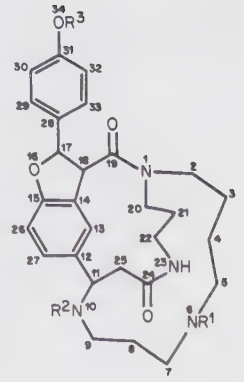
Durch Behandeln mit Acetanhydrid/Pyridin wurde 2 ins Triacetylderivat 4 (M = 618) verwandelt, in dessen IR.-Spektrum (KBr) eine zusätzliche Bande für eine Phenoxycarbonylgruppe bei 1767 und eine starke Verbreiterung der intensiven Amidbande bei 1638 cm^{-1} auftreten. Mit d_6-Acetanhydrid wurde d_9-4 (M = 627) gebildet. Behandlung von 4 mit 1proz. wässeriger NaOH (20°) lieferte das Diacetylderivat 5 (M = 576; keine IR.-Absorption zwischen 1700 und 1640 cm^{-1}), welches mit Acetanhydrid wieder in 4 überging. Aus 5 wurde durch Methylierung (CH_2N_2/Aether) der phenolischen Hydroxylgruppe N(6), N(10)-Diacetyl-O(34)-methyl-aphelandrin (6, M = 590) hergestellt.

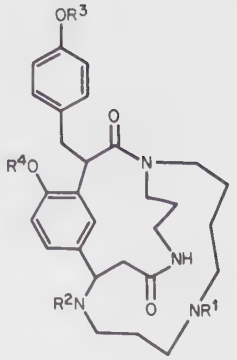
Die Umsetzung von 2 mit CH_2N_2/Aether lieferte ein Gemisch von O-Methyl-aphelandrin (7, M = 506) und N,O-Dimethyl-aphelandrin (8, M = 520). Durch Behandeln mit Acetanhydrid/Pyridin wurde 8 in die N'-Acetyl-N,O-dimethyl-Verbindung 9 (M = 562) umgewandelt; an welchem N-Atom die CH_3-Gruppe in 8 und 9 und die Acetyl-Gruppe in 9 steht, konnte bis jetzt nicht ermittelt werden. Behandlung von 2 mit CH_3I/DMF in Gegenwart von Na_2CO_3 ergab N,N'-Dimethyl-aphelandrin (10, M = 520), welches mit CH_2N_2/Aether ins N,N',O-Trimethylderivat 11 (M = 534) überging, das nicht mehr

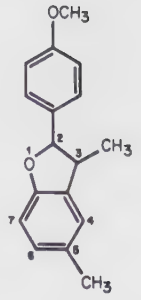
---

1) Zur Synthese und Charakterisierung von 3 vgl [9]. UV.: λ_{max}: 228 nm ($\log \varepsilon$ = 4,27), 282 (3,64); λ_{Inflex}: 276 (3,55), 293 (3,48; λ_{min}: 213 (4,08), 251 (2,89). 3 liegt als cis-/trans-Gemisch im Verhältnis 4:96 vor.

Schema 1







2 $R^1 = R^2 = R^3 = H$ (Aphelandrin)
4 $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3CO$
d_9-4 $R^1 = R^2 = R^3 = CD_3CO$
5 $R^1 = R^2 = CH_3CO$, $R^3 = H$
6 $R^1 = R^2 = CH_3CO$, $R^3 = CH_3$
7 $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = CH_3$
8 R^1, $R^2 = H$, CH_3, $R^3 = CH_3$
9 R^1, $R^2 = CH_3$, CH_3CO, $R^3 = CH_3$
10 $R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = H$
11 $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$

13 $R^1 = R^2 = CH_3CO$, $R^3 = R^4 = CH_3$
22 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$
23 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = CH_3CO$
24 $R^1 = R^2 = CH_3CO$, $R^3 = CH_3$, $R^4 = H$
25 $R^1 = R^2 = R^4 = CH_3CO$, $R^3 = CH_3$

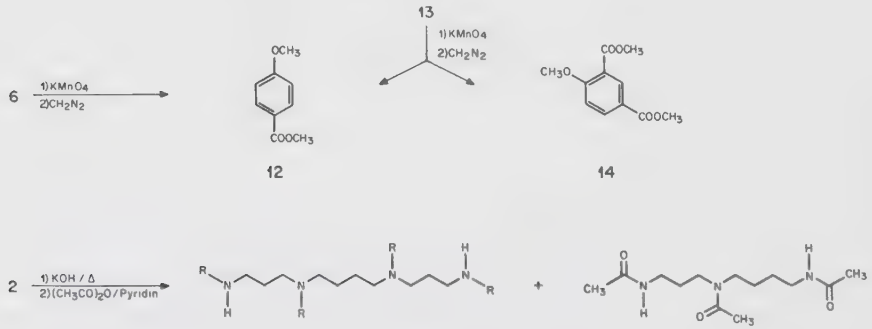
3 [9][1])

acetyliert werden konnte (vgl. Schema 1). Durch Basen erleiden Aphelandrin und einige seiner Derivate eine Isomerisierung, vgl. Teil II.

3. Abbaureaktionen mit $KMnO_4$, KOH und HCl

Die Oxydation von 6 mit $KMnO_4$ in Aceton/Eisessig führte nach Veresterung (CH_2N_2) in 16proz. Ausbeute zum 4-Methoxybenoesäure-methylester (12, M = 166), der durch GC. mit einem authentischen Vergleichspräparat identifiziert wurde. Das Hydrogenolyseprodukt 13 (vgl. Kap. 4) lieferte hingegen bei der Oxydation ($KMnO_4$/wässeriger t-Butylalkohol) gefolgt von CH_2N_2-Behandlung ein Gemisch von 12 und 4-Methoxyisophthalsäuredimethylester (14, M = 224) im Verhältnis 4:1 (Nachweis durch GC./MS.; Schema 2). Die dadurch festgelegten Substitutionsmuster der beiden aromatischen Ringe in 2 werden durch die Analyse des Aromatenbereichs des ^{1}H-NMR.-Spektrums von 2 bestätigt (vgl. exper. Teil).

Schema 2



1 R = H, Spermin

16 R = CH_3CO

15

Die KOH-Schmelze [2] von 2 führte zu einem Gemisch, aus dem durch Extraktion mit Benzol und anschliessender Acetylierung des Extraktes neben wenig N,N',N"-Triacetylspermidin (15, M = 271) als Hauptprodukt in ca. 20proz. Ausbeute N,N',N",N"'-Tetraacetylspermin (16, M = 370) isoliert wurde. Es konnte nachgewiesen werden, dass kein Isospermin ($H_2N(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH(CH_2)_4NH_2$) [11] im Amingemisch vorhanden war.

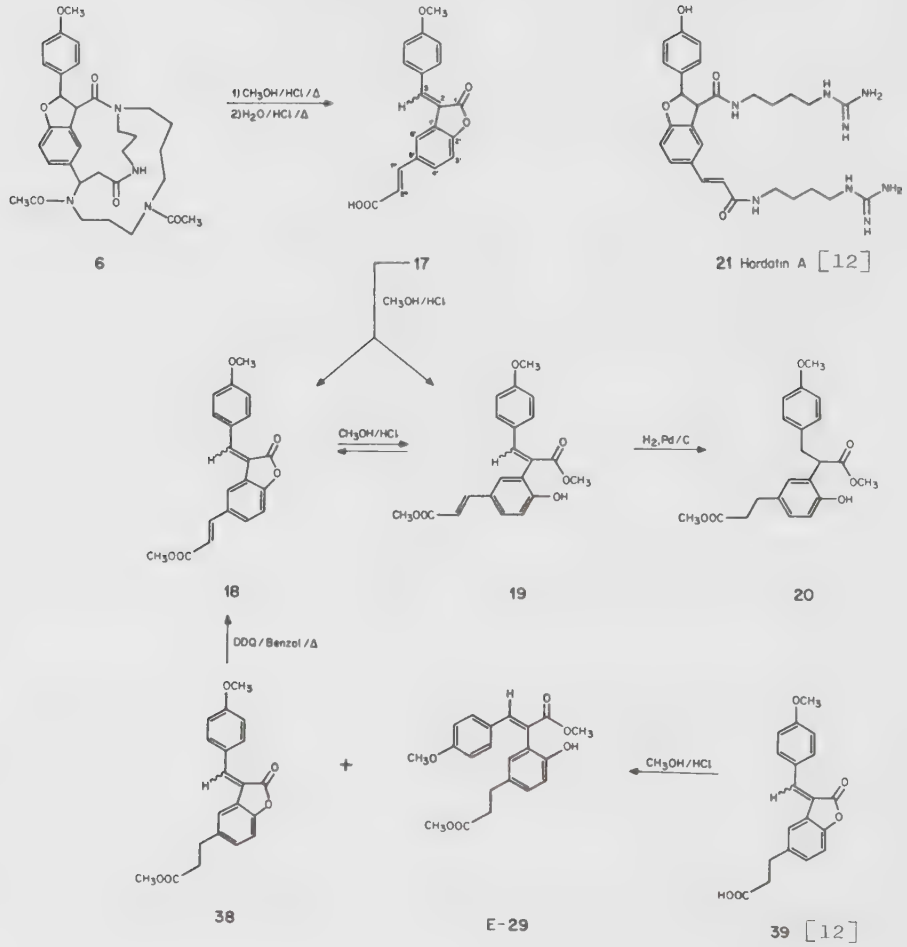
Die Behandlung von 6 mit CH_3OH/HCl im Bombenrohr und anschliessendem Kochen in 2 N wässeriger HCl führte unter Abspaltung des Sperminteiles und Umlagerung des Chromophors zur Lactonsäure 17 (M = 322, vgl. Schema 3). Bei der Veresterung von 17 mit CH_3OH/HCl resultierte ein Gemisch aus 17% 18 (M = 336) und 83% 19 (M = 368). Die UV.-, IR.- und Massen-Spektren der Produkte 18 und 19 sowie das ^{1}H-NMR.-Spektrum des Gemisches waren identisch mit Spektren der entsprechenden synthetischen Präparate [2] (s. Schema 3 und exper. Teil). Katalytische Hydrierung von 19 (IR.: 1705 cm^{-1} (unges. Estercarbonyl) ergab das Tetrahydroderivat 20 (M = 372; IR.: 1731 (ges. Estercarbonyl), 1702 cm^{-1} (chelierter Ester)). Das Massenspektrum mit Basispik bei m/z 121 und mit einem $[M-CH_3OH]^{+\cdot}$-Ion (ortho-Effekt) bestätigt die Struktur von 20.

Aus den bisher angeführten Ergebnissen geht hervor, dass in Aphelandrin (2) Spermin (1) als basische Komponente eingebaut ist. Von den vier Stickstoffatomen sind zwei sekundäre Amine und die beiden anderen vermutlich Amide. Der andere Molekelteil, der das Chromophor enthält, ist aus zwei p-Hydroxyzimtsäuren aufgebaut, die entsprechend 2 miteinander verbunden sind. Noch nicht diskutiert wurden im wesentlichen die Art der Bindungen zwischen dem Spermin und dem das Chromophor enthaltenden Baustein sowie die Verknüpfungsstellen.

---

2) Das charakteristische Strukturelement des durch einen Phenyl- und einen Carboxamido-Rest substituierten Dihydrobenzofurans ist auch im Alkaloid Hordatin A (21, Schema 3) enthalten. Bei der Strukturaufklärung von 21 wurde bereits von Stoessl [12] eine mit der Chromophorumlagerung von 6 nach 17 vergleichbare Reaktion beobachtet.

Schema 3 [3]

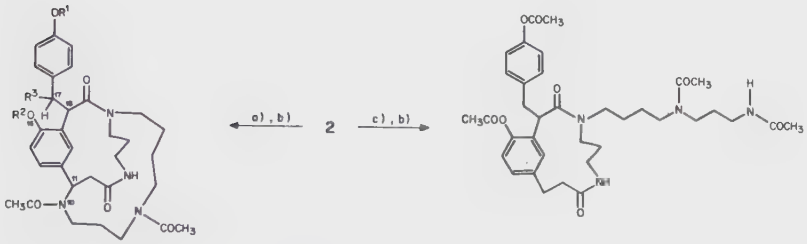


3) Aus Gründen der Uebersichtlichkeit, vor allem bei der Interpretation von NMR.-Spektren, wurden die durch Abbau und Synthese erhaltenen Umlagerungsprodukte 17 bis 20 sowie 29, 38 und 39, teilweise im Widerspruch zu IUPAC-Regeln, als Acrylsäurederivate benannt und analog 17 beziffert.

4. Hydrogenolysen

Aphelandrin (2) liess sich in CH_3OH/CH_3COOH durch Aufnahme von 1 mol Wasserstoff [4] zu 16,17-Dihydro-16,17-seco-aphelandrin (22) hydrogenolysieren (1 atm, Pd/C, 20°; Schema 1). Von 22 konnte kein MS. aufgenommen werden. Im ^{1}H-NMR.-Spektrum erscheint bei 4,28 ppm ein breites d x d für H-C(18). Acetylierung von 22 ergab das Tetraacetylderivat 23 (M = 662; IR.: 1765 cm^{-1} intensiv, zwei Phenoxycarbonylbanden). Die Deuteriolyse führte nach Acetylierung zu d_1-23 (M = 663), d.h. bei der Hydrogenolyse wird 1 H-Atom an Sauerstoff gebunden, das andere an Kohlenstoff. Wurde die Tetraacetylverbindung 23 mit 1proz.

Schema 4



13 $R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = H$ — 26

d_1-13 $R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = D$

23 $R^1 = R^2 = CH_3CO$, $R^3 = H$

d_1-23 $R^1 = R^2 = CH_3CO$, $R^3 = D$

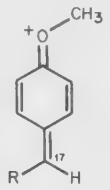
a) H_2(1 atm, Pd/C, 20°, CH_3OH/CH_3COOH)
b) $(CH_3CO)_2O$/Pyridin
c) H_2(5 atm, Pd/C, 55°, CH_3COOH)

---

4) Die Bildung eines Dihydro-Derivates wurde anhand der Verbindungen 13 und 23 ermittelt.

wässeriger NaOH und anschliessend mit $(CH_3)_2SO_4$ behandelt, so bildete sich das N,N'-Diacetyl-O,O'-dimethyl-Derivat 13 (M = 606; IR.: nur Amidcarbonylbanden). Aus d_1-23 wurde unter gleichen Bedingungen d_1-13 (M = 607) erhalten. Im ^{1}H-NMR.-Spektrum von d_1-13 erscheint bei 4,57 ppm für H-C(18) ein d (J ≈ 4 Hz) statt eines d x d (J = 9 und ≈ 5 Hz) im Spektrum von 13. Dies bestätigt den Einbau eines Deuteriumatoms an C(17) (vgl. Schema 4).

Unabhängig vom chemischen (Benzylstellung)und NMR.-spektroskopischen Beweis spricht das MS. von 13 und d_1-13 für den D-Einbau an C(17):



a R = H, m/z 121
b R = D, m/z 122

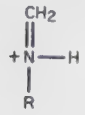
Im Spektrum von 13 wird m/z 121 (a) als intensives Signal registriert, in demjenigen von d_1-13 tritt eine Verschiebung nach m/z 122 (b) auf.

Auch die Hydrogenolyse von Diacetyl-methyl-aphelandrin (6) führte zu 13, wenn das zunächst gebildete Produkt 24 (M = 592) mit CH_2N_2/Aether behandelt wurde. Die beiden auf verschiedenen Wegen hergestellten Präparate der Verbindung 13 haben identische IR.- und Massen-Spektren und zeigen gleiches Verhalten im DC.; bezüglich kleiner Abweichungen in den chiroptischen Eigenschaften, vgl. exper. Teil. Umsetzung von 24 in Acetanhydrid/Pyridin ergab das Triacetylmethylderivat 25 (M = 634; IR.: 1763 cm^{-1} (Phenoxycarbonyl)).

Behandlung von 2 mit H_2 unter energischeren Bedingungen (5 atm, Pd/C, 55°, CH_3COOH) gefolgt von Acetylierung ergab neben 55% der Dihydroverbindung 23 45% des Tetraacetyltetrahydroderivates 26 (M = 664; $[\alpha]_D$ = -118° ($CHCl_3$)). Das UV-Spektrum mit λ_{max} 264 nm (log ε = 2,95) ist ein Additionsspektrum von O-Acetyl-p-kresol und O-Acetyl-2,4-xylenol (λ_{max} 265 nm, log ε = 3,01), d.h. die beiden Benzolkerne blieben bei der Hydrogenolyse unangetastet.

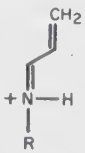
Das Massenspektrum von 26 ist im Gegensatz zu denjenigen der bisher diskutierten Aphelandrin-Derivate stark gegliedert und erlaubt damit strukturanalytisch wichtige Rückschlüsse. Das Auftreten intensiver Signale bei m/z 242, 256 und 268 (Schema 5), die auch im Massenspektrum von N,N',N",N"'-Tetraacetylspermin

Schema 5



m/z 242

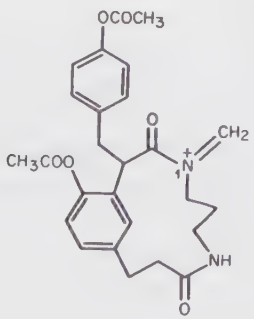
m/z 256



m/z 268

R = $(CH_2)_4N(COCH_3)(CH_2)_3N(COCH_3)H$

m/z 107



m/z 465

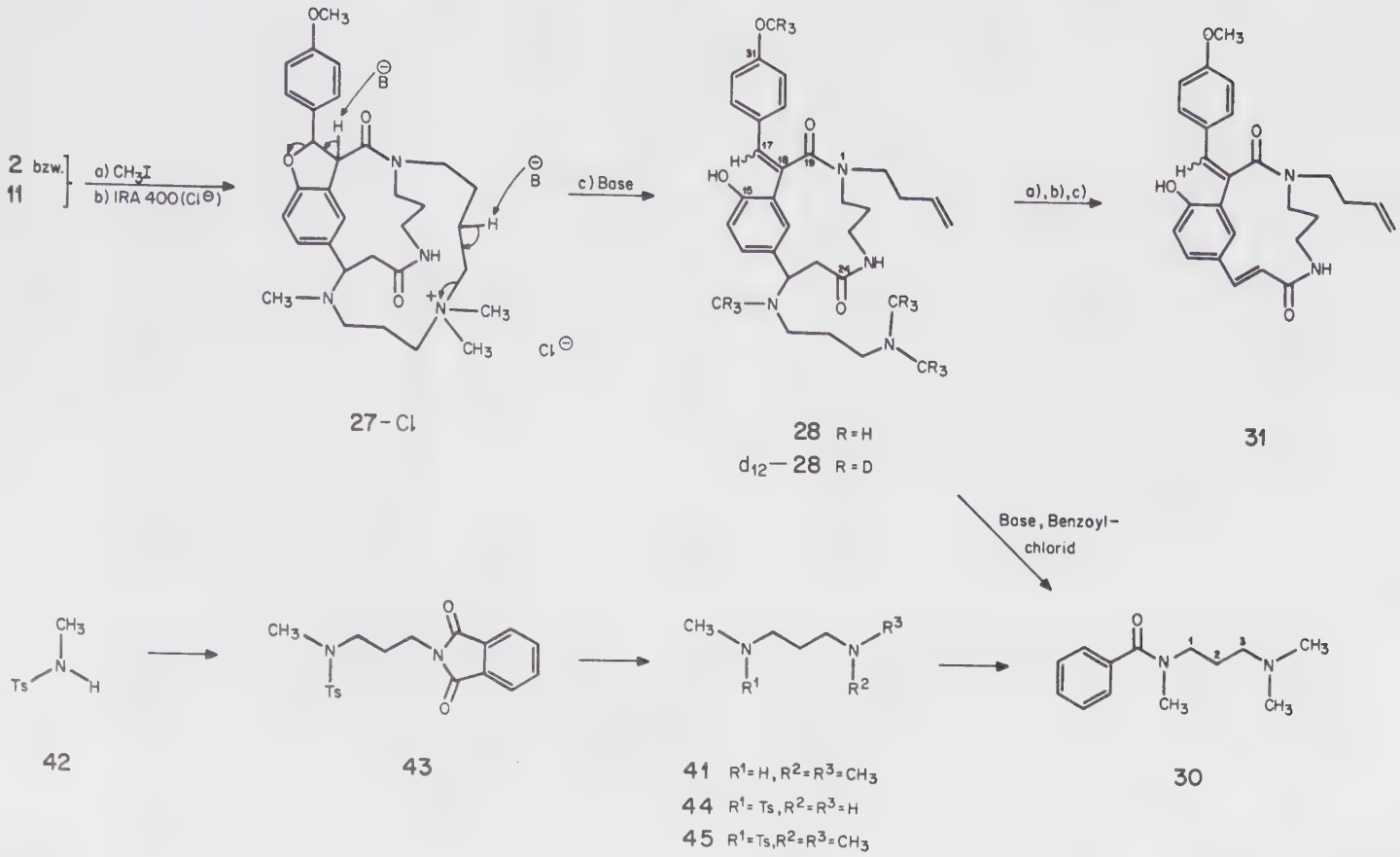
(16) registriert werden, beweist das Vorliegen von Spermin in der N,N'-Diacetyl-Form in 26 [13], [14]; ferner muss auch N" acyliert sein. Bezogen auf Aphelandrin (2) selbst heisst das, dass die beiden basischen Stickstoffatome benachbart, also nur durch einen Trimethylenrest getrennt sind. Diese Aussage wird noch durch das Ion mit m/z 465 gestützt, welches durch α-Spaltung zu N(1), d.h. durch Abspaltung der "Seitenkette" entsteht.

Aus den Hydrogenolyseversuchen kann für die Struktur des Aphelandrins (2) der Schluss gezogen werden, dass eine Benzylphenyläther- und eine Benzylamin-Teilstruktur vorhanden sind. Da es sich bei letzterer, wie die massenspektrometrischen Untersuchungen gezeigt haben, um ein sekundäres Amin handelt, welches durch drei Methylengruppen vom anderen basischen sekundären Amin getrennt ist, muss ein Ende der Spermin-Einheit benzylständig sein. Die Verknüpfungsstelle zum Chromophor ist C(11). Uebereinstimmend damit wird im ^{1}H-NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) von Triacetylaphelandrin (5) bei 5,81 ppm ein breites t (H-C(11)) registriert. Das entsprechende Proton erscheint im Tetraacetyldihydro-seco-Derivat 23 bei 6,04 ppm als breites s und kann im Spektrum von 26 nicht lokalisiert werden (keine H-C-Absorption zwischen 6,5 (Beginn des Aromatenbereiches) und 3,9 ppm (Anfang eines Vielprotonen-m)).

5. Hofmann-Abbau

Die Behandlung des N,N',O-Trimethylaphelandrins (11) mit CH_3I in Benzol ergab die monoquaternäre Verbindung 27-I. Dieselbe Verbindung erhielt man auch aus 2 mit CH_3I und K_2CO_3 in CH_3OH. Nach dem Ueberführen von 27-I in das entsprechende Chlorid (Ionenaustausch) wurde ein Hofmann-Abbau durchgeführt ($(CH_3)_3COK/(CH_3)_3COH$). Das UV.-Spektrum der in 82proz. Ausbeute erhaltenen Base 28 (vgl. Schema 6) ist demjenigen der Verbindung 29 (Schema 3) sehr ähnlich. In Uebereinstimmung mit der Anwesenheit einer phenolischen Hydroxylgruppe erfolgt auf Basenzusatz eine deutliche bathochrome Verschiebung des langwel-

Schema 6


2 bzw. 11
a) CH_3I
b) IRA 400 ($Cl^{\ominus}$)
c) Base
a), b), c)
Base, Benzoylchlorid
27 – Cl
28 R = H
d_{12} – 28 R = D
31
42
43
41 R^1 = H, R^2 = R^3 = CH_3
44 R^1 = Ts, R^2 = R^3 = H
45 R^1 = Ts, R^2 = R^3 = CH_3
30

ligsten Maximums. Im ^{1}H-NMR.-Spektrum von 28 tritt zwischen 7,2 und 6,6 ppm ein m für sieben aromatische und ein olefinisches Proton auf. Zwei m in der Vinylregion bei ca. 5,8 und ca. 5,2 ppm entsprechen einem bzw. zwei Protonen. Das ^{13}C-NMR.-Spektrum lässt auf die Anwesenheit folgender C-Atome schliessen: zwei Carbonyl-, zwei sauerstoffsubstituierte aromatische, 14 aromatische und olefinische sowie 14 aliphatische C-Atome, total 32 C-Atome. Im Massenspektrum erscheint als Pik höchster Masse m/z 432 ($C_{26}H_{28}N_2O_4$), d.h. das um N,N,N'-Trimethyl-1,3-propandiamin verminderte Molekulargewicht von 28 (M = 548). Im oberen Massenbereich fällt m/z 391 ($C_{23}H_{23}N_2O_4$) auf, das durch Abspaltung des Allylradikals (α-Spaltung zu N(1)) entsteht.

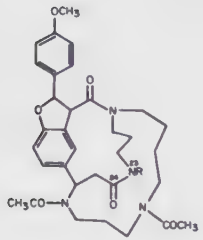
Bei Behandlung von 2 mit CD_3I und darauffolgendem Hofmann-Abbau entstand d_{12}-28 (M = 560) mit m/z 435 als Pik höchster Masse. Im Ion m/z 435 ist nur die p-Hydroxyphenylgruppe deuteriomethyliert.

Aus der Base 28 wurde durch Erhitzen mit ges. methanolischer KOH und anschliessender Benzoylierung das 1,3-Propandiaminderivat 30 (M = 220) gebildet (Schema 6), das mit einem synthetischen Präparat (vgl. Schema 6) durch Vergleich der IR.-, ^{1}H-NMR.- und Massen-Spektren identifiziert wurde. Nach Methylierung gefolgt von Basenbehandlung wurde aus 28 die Verbindung 31 (M = 432) erhalten. Diese Ergebnisse des Hofmann-Abbaus stützen diejenigen der Hydrogenolyseexperimente (vgl. Kap. 4).

6. Selektive Spaltung der N-monosubstituierten Amidbindung in Aphelandrin (2) (Schema 7)

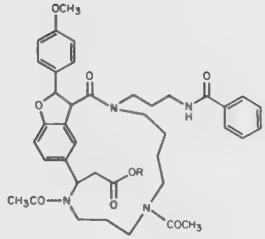
Die Behandlung von N,N'-Diacetyl-O-methyl-aphelandrin (6) mit Benzoylchlorid/Pyridin bei 55° ergab in 85proz. Ausbeute das sekundäre Amid 32 (M = 694, IR.: 1710 cm^{-1}, keine HN-Absorption). Im ^{1}H-NMR.-Spektrum von 32 werden - verglichen mit dem Spektrum von 6 - mit Ausnahme der zusätzlich auftretenden aromatischen Protonen keine signifikanten Aenderungen festgestellt. Nach Behandlung von 32 mit wässeriger NaOH-Lösung (20°, 24Std.)

Schema 7



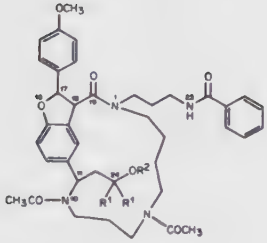
6 R = H
32 R = COC_6H_5

NaOH, H_2O
20°



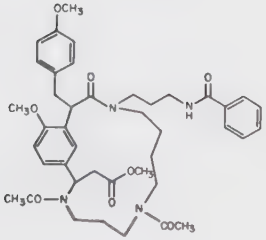
33 R = H
35 R = CH_3
d_3 – **35** R = CD_3

$LiBH_4$
THF, 20°



36 $R^1 = R^2 = H$
d_2 – **36** $R^1 = D, R^2 = H$
37 $R^1 = H, R^2 = CH_3CO$
d_3 – **37** $R^1 = H, R^2 = CD_3CO$

1. H_2, Pd/C
2. CH_2N_2



34

wurden 59% Ausgangsmaterial 6 und 27% durch Oeffnung des Lactamringes entstandenes Produkt 33 erhalten. Die Hydrogenolyse von 33 (H_2, Pd/C) unter Oeffnung des Dihydrofuranringes, gefolgt von Methylierung mit CH_2N_2, lieferte die Verbindung 34 (M = 742; IR.: 1735 cm^{-1} (Estercarbonyl)). Veresterung der Carbonsäure 33 ergab 35 (M = 726; IR.: 1740 cm^{-1} (Estercarbonyl)). Die Behandlung von 33 mit CD_3OH/HCl führte zu d_3-35 (M = 729). Im ^{1}H-NMR.-Spektrum von 35 ist für H-C(17) und H-C(18) je ein d zu erwarten. Da 35 als Konformerengemisch vorliegt, erscheinen für ersteres zwischen 6,4-5,7 ppm mindestens drei verschieden intensive, sich teilweise überlappende d; für letzteres finden sich zwischen ca. 4,8-4 ppm mindestens zwei d. H-C(11) absorbiert bei 5,45 ppm als breites unstrukturiertes Signal. Die chiroptischen Eigenschaften des seco-Derivates 35 ($[\alpha]_D$ = +71°; CD.: 236 nm ($\Delta\varepsilon$ = +30) weichen nicht wesentlich von denjenigen von 6 bzw. 32 ab.

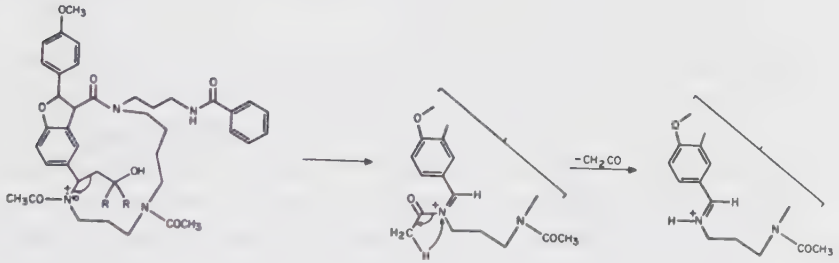
Durch selektive Reduktion der Estergruppe mit $LiBH_4$ liess sich 35 in den Alkohol 36 (M = 698; IR.-Spektrum: keine Estercarbonylabsorption) überführen. Reduktion mit $LiBD_4$ ergab d_2-36 (M = 700). Zur Charakterisierung wurde 36 in Acetanhydrid/Pyridin in die O-Acetylverbindung 37 (M = 740; IR.: 1737 cm^{-1} (Estercarbonyl)) umgewandelt. Deuterierende Acetylierung von 36 ergab d_3-37 (M = 743).

Im ^{1}H-NMR.-Spektrum von 36 treten im Bereich zwischen 6,5 und 4,2 ppm, in weitgehender Uebereinstimmung mit dem Spektrum von 35, Signale für H-C(17) und H-C(18) auf. Dieser Befund bedingt das Vorliegen der Carbonylgruppe C(19) in 36. (Wird die Ketogruppe an der Stelle 19 zu einer Methylengruppe reduziert, würden Aenderungen der chemischen Verschiebung und Multiplizität von H-C(18) eintreten.) Die reduzierbare Estergruppe in 35 enthält somit C(24). Das monosubstituierte Amid-Stickstoffatom in Aphelandrin (2) wird dadurch an der Stelle 23 festgelegt. In Uebereinstimmung mit der vorgeschlagenen Struktur wird im ^{1}H-NMR.-Spektrum vom 36 für H-C(11) ein verglichen mit 35 um 0,26 ppm nach höherem Feld verschobenes Signal gefunden (Wegfall der zu H-C(11) β-ständigen Carbonylgruppe). Die MS.-Spektren von 36

sowie d_2-36 bestätigen die getroffene Zuordnung (vgl. Schema 8).

Durch α-Spaltung zu N(10) wird aus dem Molekular-Ion m/z 698 unter Verlust von CH_2CH_2OH (bei d_2-36: CH_2CD_2OH) das Ion m/z 653 gebildet, das nach Ketenabspaltung in m/z 611 übergeht, welches das charakteristische Ion der oberen Massenregion darstellt.

Schema 8



36$^{+\cdot}$ R = H, m/z 698 m/z 653 m/z 611

d_2-36$^{+\cdot}$ R = D, m/z 700

Damit ist die Konstitution von Aphelandrin (2) abgeleitet; es fehlt noch die Bestimmung der Chiralität [5] an den Zentren 11, 17 und 18.

7. Spektroskopische Untersuchungen

MASSENSPEKTREN. Alkaloide mit mittleren oder grossen Ringen, an denen keine Seitenketten haften, zeigen bezüglich ihres massenspektrometrischen Verhaltens unabhängig von ihrer Struktur Gemeinsamkeiten. Die Spektren werden durch einen intensiven Molekelpik und schwächere Signale für Fragment-Ionen charakterisiert. Die Strukturableitung dieser Fragment-Ionen erweist sich im allgemeinen - trotz Deuterierungs- und Hochauflösungsdaten - als

5) Untersuchungen zur Konfigurationsbestimmung von 2 sowie Versuche zu dessen Isomerisierung werden im Teil II besprochen.

äusserst schwierig und unsicher. Der strukturanalytische Wert massenspektrometrischer Untersuchungen an dieser Art von Verbindungen ist nur gering. Diese Beobachtungen wurden u.a. an den Spermidin-Alkaloiden Oncinotin [15], Neo-oncinotin [16], Iso-oncinotin [16], Inandenin [15], den Lunaria-Alkaloiden [17], am Spermin-Alkaloid Chaenorhin [2] sowie an Lythraceen-Alkaloiden, z.B. Lythrin [18] gemacht (vgl. [19]). Auch die Massenspektren von Aphelandrin und seinen Derivaten ordnen sich gut in dieses allgemeine Bild ein:

Das Massenspektrum von Aphelandrin (2) zeichnet sich durch einen intensiven Molekelionenpik bei m/z 492 (46%) aus. Im mittleren Massenbereich ca. m/z 220 bis 280 werden fünf Pikgruppen von jeweils vier Signalen registriert. Aufgrund der durch Hochauflösung bestimmten Elementarzusammensetzungen dieser Ionen enthalten sie als Kernstück das Chromophor und gelegentlich noch Stickstoffatome (vgl. exper. Teil). Im unteren Bereich dieses Spektrums treten Ionen auf, die zur Hauptsache Bausteine des aliphatischen, d.h. des Spermin-Teiles, zu enthalten scheinen. So werden intensive Signale bei m/z 56, 70, 84, 98, 110 usw. registriert, die auch in den Massenspektren anderer Polyamine angetroffen werden. Lediglich die Ionen mit den Massen 107 und 121 sind sicher aromatischen Ursprungs. Auch das Spektrum bei niedrigerer Ionisierungsenergie führt zu keiner prinzipiellen Aenderung des Gesamtbildes.

Die Massenspektren derjenigen Aphelandrin-Derivate, die an O- und/oder N-Atomen methyliert sind, zeigen - abgesehen von den um diese Reste schwerer gewordenen Molekular-Ionen und vom Verlust von 43 resp. 42 u in Acetylderivaten - keine wesentliche Aenderung des oben für Aphelandrin beschriebenen Fragmentierungsverhaltens. Diejenigen Ionen, die den chromophoren Teil enthalten, werden zwar um den zusätzlichen Substituenten verschoben registriert, jedoch treten auch die Signale des unsubstituierten Aphelandrins noch zusätzlich auf. Dieser Umstand erschwert Strukturzuordnungen für die entsprechenden Ionen. Ferner ist anzunehmen, dass die Spaltung der Molekel unter Umlagerung des Chromophors

(entsprechend z.B. 18, Schema 3) erfolgt. Aus diesen Gründen verzichten wir auf die Wiedergabe von Ionenstrukturen.

Zu erwähnen wäre noch die Beobachtung eines aus $\underline{2}^{+\cdot}$ gebildeten, um 43 u kleineren Ions. Diese Abspaltung entspricht dem Verlust von C_2H_5N. Wird N(10) methyliert, so resultiert ein Fragment $[M-57]^+$, daneben wird jedoch häufig auch $[M-43]^+$ registriert.

Eine Ausnahme in diesem eintönigen Fragmentierungsgeschehen stellt, wie oben erwähnt, das Massenspektrum des acetylierten Hydrogenolyseproduktes 26 dar. Im Gegensatz zu den anderen Aphelandrinderivaten ist das Produkt teilweise ringgeöffnet und kann damit die charakteristischen massenspektrometrischen Abbaureaktionen offenkettiger Sperminderivate eingehen (vgl. [13]).

^{1}H-NMR.-SPEKTREN. Analyse und Interpretation der ^{1}H-NMR.-Spektren von 2 und seinen Derivaten gelingt nur in begrenztem Umfang. 2 besitzt ein polycyclisches Gerüst mit zwei teilweise flexiblen 13- bzw. 17gliedrigen Ringen, die hauptsächlich aus Teilen der Sperminkette gebildet sind. Stereomodellbetrachtungen zeigen, dass mehrere relativ stabile Konformere mit unterschiedlicher Anordnung der Sperminkette um den weitgehend starren Chromophorteil möglich sind. In Uebereinstimmung mit diesen Beobachtungen findet man in den Spektren von 2 sowie der meisten Derivate und Abbauprodukte eine Verdoppelung (teilweise Vermehrfachung) von Signalen der einzelnen Protonen an C(11), teilweise auch an C(17) und C(18)(vgl. Tab.)sowie der Methylgruppen in Acetyl- und Methoxylresten [6] [7].

6) Eine andere Erklärung für das Auftreten mehrerer Signalgruppen der gleichen Protonen wäre das Vorliegen von Isomerengemischen. Die bei 60° aufgenommenen ^{1}H-NMR.-Spektren der drei Derivate 6, 23 und 35 zeigen gewisse Vereinfachungen und geben somit Hinweise auf Konformationseffekte. Zusätzlich ausgeführte vergleichende dünnschichtchromatographische und spektroskopische Untersuchungen von Aphelandrinderivaten mit isomeren Derivaten, die durch Basenbehandlung erhalten wurden (vgl. Teil II),sprechen gegen das Vorliegen von Isomerengemischen.

7) Zu ähnlichen Beobachtungen im ^{1}H-NMR.-Spektrum des Spermin-Alkaloids Chaenorhin vgl. [2].

Tabelle. Chemische Verschiebungen (ppm) und Kopplungskonstanten (Hz) der Protonen H-C(17), H-C(18) und H-C(11) in ^{1}H-NMR.-Spektren von Aphelandrin (2) und Derivaten

	H-C(17)	H-C(18)	H-C(11)
2	6,27(d, J=5,9)[a]	4,72(d)[a]	-
4	6,16(br. d, J=8,4)	4,66(br. d, J=8,4)	5,76(br. t); 5,40(br. t)[c]
5	6,10(d, J=9)[a]	4,68(d, J=9)[a]	5,82(br. t); 5,46(br. t)[c]
6	6,15(d, J=9)	4,90(d, J=9)	5,81(br. t); 5,46(br. t)[c]
7	6,36(d, J=6)[a]	4,64(d, J=6)[a]	4,80(br. d)
8	6,34(d, J=6)	4,63(d, J=6)	5,10(br. d)[a]
9	6,22(d, J=10)	4,41(d, J=10)	-
10	6,13(d, J=6)	4,75(d, J=6)	-
11	6,30(d, J=6)	4,67(d, J=6)	5,25(br. t)
13	3,22, 2,84[a][b]	4,57(dxd, J_1=9, J_2=5)[a][b]	6,07(br. dxd, J_1=5, J_2<2)[a]; 5,30(br. s)[c]
d_1-13	2,84[b]	4,57(d, J=4)[b]	6,06(br. d, J≈4)
22	3,29[b]	4,28(br. dxd)[b]	-
23	-	-	6,04(br. s)[a]; 5,48(br. s)[c]
32	6,24(d, J=8)[a]	4,59(d, J=8)[a], 4,50(d, J≈8)[a]	5,33(br. m)
35	6,23(d, J=6), 6,16(d, J=6), 5,85(d, J=10)	4,68(d, J=10), 4,47(d, J=6)	5,44(br. t)
36	6,36(d, J=4), 6,25(d, J≈5), 5,93(d, J=10)	4,71(d, J=10), 4,52(d, J=4)	5,18(br. m)

a) Entkopplung

b) INDOR vgl. exper. Teil

c) Integration für wesentlich weniger als 1 Proton

Die Analyse der Signale zwischen 7,4 und 6,7 ppm im ^{1}H-NMR.-Spektrum von 2 (vgl. exper. Teil) bestätigt die aus Abbauexperimenten bekannte Anwesenheit eines 1,4-disubstituierten und eines 1,2,4-trisubstituierten Aromaten in 2. Der Bereich zwischen 4,2 und 1,0 ppm erscheint sowohl in Spektren von 2 als auch von Derivaten und Abbauprodukten als wenig strukturiertes m; direkte Signalzuordnungen sind darin mit Ausnahme von Methylsignalen in Acetyl- oder Methoxylgruppen nicht zweifelsfrei möglich. Im Spektrum von 2 erscheinen bei 6,27 und 4,72 ppm zwei d mit J = 5,9 Hz (je 1 H) für H-C(17) und H-C(18). Entkopplungsexperimente bestätigen die vicinale Lage der beiden Protonen. In den methylierten und acetylierten Derivaten von 2 (4 bis 11), in 32 sowie in den seco-Derivaten 35 und 36 werden diese beiden d gleichfalls registriert (vgl. Tab.). Die starken Abweichungen in den auftretenden Kopplungskonstanten müssen auf Konformationsänderungen im Sperminteil und am Dihydrofuranring zurückgeführt werden. Die Zuordnung der beiden Signale bei 6,27 zu H-C(17) und 4,72 ppm zu H-C(18) entspricht der vorliegenden Partialstruktur und wird durch den Vergleich mit Literaturwerten [4] und durch die Hydrogenolyseexperimente zur Oeffnung des Dihydrofuranringes bestätigt.

Als weiteres isoliertes Signal erscheint in den Spektren der meisten Derivate von 2 dasjenige von H-C(11). Während in 2 H-C(11) nicht beobachtet werden kann (vermutlich unter dem m zwischen 4,2 und 1,0 verdeckt), absorbieren die entsprechenden Protonen der Derivate 4, 5, 6, 8, 11 und 32 sowie der seco-Derivate 35 und 36 zwischen 5,82 und 5,10 ppm (vgl. Tab.). Im Spektrum von 8 konnten durch ein Entkopplungsexperiment die Kopplungspartner zum Signal bei 5,10 ppm für H-C(11) bei 3,7 ppm lokalisiert werden (2 H-C(25)).

Wie das Spermin-Alkaloid Chaenorhin [2] ist auch Aphelandrin aus Spermin und zwei p-Hydroxyzimtsäure-Einheiten aufgebaut. Die Verknüpfungen zwischen den drei Bauelementen sind amidischer Natur bzw. durch Michael-artige und eine oxydative Reaktion entstanden.

8. Zusammenfassung

Aus den Wurzeln der zur Familie der Acanthaceae gehörenden Aphelandra squarrosa NEES wurde das neuartige Spermin-Alkaloid Aphelandrin (2) isoliert und dessen Konstitution mit Hilfe spektroskopischer Untersuchungen und chemischer Abbaureaktionen bestimmt.

Die Oxidation von 2 mit $KMnO_4$ gefolgt von Methylierung (CH_2N_2) ergab die aromatischen Ester 12 und 14 (Schema 2). Die KOH-Schmelze von 2 lieferte Spermin (1), wogegen die saure Hydrolyse zum Lacton 17 führte, dessen Struktur durch Vergleich mit einem synthetischen Produkt bestätigt wurde. Die benzylisch aktivierten Bindungen N(10), C(11) sowie O(16), C(17) in 2 konnten durch Hydrogenolysen gespalten werden.

Die Festlegung der richtigen Verknüpfung von Spermin- und aromatischer Dicarbonsäure-Einheit erfolgte aufgrund eingehender chemischer und spektroskopischer Untersuchungen des Tetrahydroderivates 26 (Schema 4 und 5), der Hofmann-Abbau-Produkte 28, 30 und 31 (Schema 6), sowie der durch partielle Hydrolyse des N-monosubstituierten Amids in 2 erhaltenen seco-Derivate 35 und 36 (Schema 7).

B. EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Bemerkungen

Ohne andere Angaben gilt: Trocknung von $CHCl_3$- und Aetherphasen über Na_2SO_4. Eindampfoperationen im Rotationsverdampfer (RV.) bei ca. 12 Torr (i.V.). Trocknung von Präparaten im Hochvakuum (i.HV.) bei ca. 0,005 Torr. - Die Acetylierung von Aminogruppen erfolgte in Acetanhydrid/Pyridin ca. 4:1 bei 20° während 15 Std. Aufarbeitung durch Abdampfen bei max. 35° i.HV. - Dünnschicht- (DC.) und präparative Plattenchromatographie an Kieselgel HF_{254} bzw. PF_{254} und Alox HF_{254} bzw. PF_{254} (Merck). Sichtbarmachung der Flecken durch Kaliumiodoplatinat- (KIP.), Cer(IV)sulfat- und basisches $KMnO_4$-Reagens. Säulenchromatographie an Alox (Woelm, neutral) sowie Kieselgel 60 (Merck). Die Angaben bei Lösungsmittelgemischen sind Volumenverhältnisse. Smp. auf Mettler-FP2-Gerät. - UV.-Spektren in C_2H_5OH, Angabe von λ_{max} (max.) in nm (log ε); S = Schulter, Inflex. = $\lambda_{Inflexion}$, min. = λ_{min}. - CD.-Spektren in C_2H_5OH, Extrema und Nullstellen in nm ($\Delta\varepsilon$). - ORD.-Spektren: Extrema und Nullstellen in nm ([Φ] in °). - $[\alpha]_D$-Werte gemessen in $CHCl_3/CH_3OH$ 9:1. - ^{1}H-NMR.-Spektren (100 MHz) und ^{13}C-NMR.-Spektren (25 MHz) in $CDCl_3$ auf Varian HA 100 und XL 100-15 mit Tetramethylsilan (TMS) bzw. $CDCl_3$ als internem Standard. Chemische Verschiebungen in ppm (TMS = 0 ppm); Kopplungskonstanten J in Hz; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett, br. = breit. Auf die sehr komplexen m im Aliphatenbereich wird nicht eingegangen. - Massenspektren (MS.) bei 70 eV auf CEC 21-110 B(A), auf Varian MAT 711 (B), sowie auf Varian MAT 112/112S (C); Angaben in m/z (rel. %). Hochauflösungen auf Gerät B in Verbindung mit dem Data-System SS-100 MS sowie durch peak-matching. Felddesorptions-Massenspektren (FD.-MS.) auf Gerät B, teilweise unter Zusatz von Natriumtetraphenylborat. - Abkürzungen: DMF = Dimethylformamid; DDQ = 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; THF = Tetrahydrofuran; Ts = Toluolsulfonyl.

1. Isolierung und Charakterisierung von Aphelandrin (2) aus Aphelandra squarrosa NEES

1.1. Isolierung

Die Wurzeln von ca. 200 einjährigen, dicht vor der Blüte stehenden Pflanzen von A.squarrosa wurden gewaschen, bei 35° getrocknet und gemahlen. Die Pflanzen wuchsen, aus Stecklingen gezüchtet, teils in einer Gärtnerei bei Zürich, teils im Institut für Biochemie der Pflanzen in Halle. Sie tragen die Bezeichnung "Fritz Prinsler". In den oberirdischen Teilen der Pflanzen konnten keine Alkaloide nachgewiesen werden.

Aus 200 Pflanzenwurzeln resultierten 2,943 kg getrocknete Droge, die in vier etwa gleich grossen Ansätzen mit je 2,5 l CH_3OH/CH_3COOH 40:1 während 16 Std. auf der Rollmaschine extrahiert wurden. Die abfiltrierten Rückstände wurden noch 2mal in gleicher Weise extrahiert. Die methanolischen Auszüge wurden vereinigt, i.V. eingedampft und der Rückstand in 300 ml 0,25 N wässeriger HCl unter Zusatz von ca. 450 ml Hexan aufgenommen. Die intensiv dunkel gefärbte Lösung wurde anschliessend je 24 Std. mit Hexan und mit peroxidfreiem Aether perkoliert, die wässerige Phase mit konz. NH_3-Lösung alkalisch gestellt (pH≈ 9) und erschöpfend mit $CHCl_3$ extrahiert. Der nach dem Trocknen und Abdampfen des $CHCl_3$-Auszuges zurückgebliebene hellbraun gefärbte Lack ergab nach Chromatographie an Alox (neutral, Akt.-Stufe III, $CHCl_3/CH_3OH$ 19:1) 7,23 g Rohalkaloide [8]. (Die Alkaloidausbeute betrug, bezogen auf das Trockengewicht der Pflanzen, 0,24%.)

Aufgrund des DC. liegt nur ein Alkaloid, und zwar in reiner Form, vor. Die Kristallisation von 3,1 g Rohalkaloiden ergab aus CH_3OH 2,15 g farbloses Aphelandrin (2).

8) Ein Teil des für die folgenden Experimente verwendeten Alkaloids wurde an Kationenaustauschern (Amberlite IRC 50) nach [20] aufgearbeitet. Das dabei anfallende 2 wurde nach Filtration an Alox meist direkt in Derivatisierungsreaktionen eingesetzt.

APHELANDRIN (= 17-(p-Hydroxyphenyl)-16-oxa-1,6,10,23-tetraaza-tetracyclo[9,8,6,$2^{12,15}$,$0^{14,18}$]heptacosa-12,14,26-trien-19,24-dion) (2) [9]. Farblose Plättchen aus CH_3OH, Nadeln aus H_2O. Smp.: 263° Zers. - KIP.: violett. Fluram-Test [10] negativ: d.h. 2 enthält keine prim. Aminogruppen. - UV.: max. 228 (4,23), 277 S (3,46), 283 (3,51), 291 S (3,38); min. 256 (2,85); in 0,09 N äthanolischer HCl: keine signifikante Veränderung; in 0,105 N äthanolischer NaOH: max. 250 (4,30), 290 (3,76); min. 274 (3,61). - CD. (c = 0,312): 220 (+ 3,9), 236 (+ 34), 263 (+ 0,75), 290 (+ 3,1), 313 (0). - ORD. (CH_3OH, c = 0,065): 225 (- 9000), 227 (- 12900), 231 (0), 246 (+ 106000), 279 (+ 10500), 282 (+ 12200), 287 (+ 10300), 299 (+ 21900). - $[\alpha]_D$ = + 230±8° (CH_3OH, aus ORD.); = + 214±2° (c = 0,674). - IR. (KBr): 3445, 3350, 3255, 3010, 2925, 2860, 1660, 1632, 1497, 1444, 1370, 1286, 1250, 1233, 1173, 1100, 928, 838. (Aus H_2O/CH_3OH krist.): 3618, 3250, 3070, 2925, 2905, 2845, 1641, 1619, 1557, 1517, 1490, 1448, 1364, 1280, 1252, 1243, 1228, 1170, 1095, 920, 828, 753. - ^{1}H-NMR. (270 MHz. $CDCl_3/CD_3OD$): 7,36 (br.s, H-C(13)); 7,22(d, J = 8,3, H-C(29) und H-C(33)); 7,07 (d x d, J_{ortho} = 7,8, J_{meta} ≈ 1,5, H-C(27)); 6,82 (d, J = 8,3, ca. 2 H, H-C(30) und H-C(32)); 6,80 (d, J = 7,8, ca. 1 H, H-C(26)); 6,27 (d, J = 5,9, H-C(17)); 4,72 (d, H-C(18), teilweise verdeckt durch CD_3OH bei 4,69); 4,1 bis 1,6 (m); Entkopplungen (100 MHz): 4,72 → 6,27 (s). Bei Zusatz von wenig CF_3COOH erscheint bei 4,64 ein breites s für ca. 1 H. Zusätzliche Signale bei Aufnahme des Spektrums in CF_3COOH (100 MHz): 8,08, 7,82 und 6,70 (3 br.s, 3 HN). - MS. (B, 220°): 493 (16), 492 ($M^{+\cdot}$, 23, $C_{28}H_{36}N_4O_4$), 449 (14, $C_{26}H_{31}N_3O_4$), 420 (8, $C_{25}H_{30}N_3O_3$), 377 (10), 278 (15, ca. 40% $C_{17}H_{12}NO_3$, ca. 60% $C_{18}H_{16}NO_2$), 266 (13), 265 (12), 264 (16, ca. 50% $C_{17}H_{12}O_3$, ca. 50% $C_{17}H_{14}NO_2$), 252 (23, $C_{16}H_{14}NO_2$), 251 (24, ca. 20% $C_{16}H_{11}O_3$, ca. 80% $C_{16}H_{13}NO_2$), 250 (21, ca. 15% $C_{16}H_{10}O_3$, ca. 85% $C_{16}H_{12}NO_2$), 242 (17), 238 (23, ca. 60%

9) Die physikalischen Bestimmungen an 2 wurden mit einem 4mal aus CH_3OH umkristallisierten Präparat ausgeführt.

$C_{15}H_{12}NO_2$, ca. 40% $C_{16}H_{14}O_2$), 236 (19), 224 (20), 223 (23, $C_{15}H_{11}O_2$), 214 (16), 181 (12), 169 (24, $C_9H_{17}N_2O_2$), 165 (15), 155 (21), 153 (15), 141 (15), 129 (16), 121 (16), 113 (18), 110 (21), 107 (22), 100 (22), 98 (100), 84 (95), 70 (47).

$C_{28}H_{36}N_4O_4$ (492,27) Ber. C 68,24 H 7,38 N 11,38%
Gef. C 68,10 H 7,58 N 11,58%

Neben der Chromatographie an Alox- und Kieselgelplatten wurde mit den folgenden Systemen die Einheitlichkeit des isolierten Aphelandrins gezeigt: Papierchromatographie mit wassergesättigtem Methyläthylketon/CH_3OH 99:1; Elektrophorese a) bei pH 4,3 und 2,8 kV mit Citronensäure/Natriumcitrat-Puffer; b) bei pH 6 und 3,1 kV mit CH_3COOH/NaH_2PO_4-Puffer; c) bei pH 7 und 3,3 kV mit $CH_3COOH/NaH_2PO_4/H_3BO_3$-Puffer; d) bei pH 8 und 3,2 kV mit NaH_2PO_4/H_3BO_3-Puffer.

Aphelandrin ist sehr schwer löslich in Aether, Benzol, $CHCl_3$, CH_3NO_2, nur wenig löslich in H_2O, CH_3OH, Aceton; es löst sich in CH_3COOH, DMF, Pyridin oder einem Gemisch von $CHCl_3$ und CH_3OH.

1.2. Charakterisierung von Aphelandrin (2) durch Derivate (s. Schema 1)

1.2.1. N(6),N(10),O(34)-Triacetyl-aphelandrin (4)

Nach Behandlung von 2,69 g 2 mit 60 ml Acetanhydrid und 16 ml Pyridin wurde das Gemisch eingedampft, der Rückstand in Essigester/CH_2Cl_2 gelöst, zentrifugiert, filtriert und das Filtrat bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt: 3,09 g 4 Smp. 185-187°. - KIP.: weinrot. - UV.: max. 210 (4,58), 282 (3,45), 287 S (3,43); min. 256 (2,93). - CD. (c = 0,2250, CH_3OH): 220 (- 9,4), 228 (0), 239 (+ 12,4), 264 (+ 0,19), 267 (+ 0,27), 269 (+ 0,11), 288 (+ 1,02), 310 (0). - $[\alpha]_D$ = 33±1° (c = 3,796). - IR. (KBr): 3340 (br., HN), 3310 (br., HN), 1767 (Estercarbonyl), 1638 (Amid), 1548, 1499. - ^{1}H-NMR. (CD_3OD): 7,52 (br. s, H-C(13)); 7,43, 7,35, 7,09 und 7,01 (AA'BB'-System, $J_{ortho} \approx 8$, H-C(29), H-C(30), H-C(32) und H-C(33)); 7,04 (d, J = 8,2, H-C(27)); 6,79 (d, J = 8,2, H-C(26)); 6,16 (br. d, J = 8,4, H-C(17)); 5,76

(br. t, ca. 1 H, H-C(11)); 5,40 (br. t, <1 H, H-C(11)); 4,66 (br. d, J = 8,4, H-C(18)); für 2 CH_3CON und 1 arom. CH_3COO findet man 4s bei: 2,20, 2,13, 1,94 sowie 1,92. - MS. (A, 250°): 618 ($M^{+\cdot}$, 35), 617 (43), 576 (22), 575 (48), 563 (10), 327 (20), 311 (14), 309 (11), 306 (11), 269 (21), 268 (19), 265 (22), 264 (100), 256 (15), 236 (45), 210 (13), 207 (12), 169 (15), 155 (13), 129 (12), 100 (32), 79 (15).

1.2.2. N(6),N(10),O(34)-Tri(trideuterioacetyl)-aphelandrin (d_9-4)

Nach Behandlung von 2 mit d_6-Acetanhydrid/Pyridin wurde das Gemisch wie üblich aufgearbeitet. Das Massenspektrum des gereinigten Produkts zeigte eine starke "D-Verschmierung" [10]. MS. (A, 400°): 627 ($M^{+\cdot}$, 2), 626 (3), 625 (4), 624 (3), 623 (2), 621 (1), 583 (7), 582 (9), 581 (10), 580 (6), 538 (2), 537 (3), 274 (7), 273 (11), 272 (9), 266 (17), 265 (37), 264 (32), 238 (13), 237 (23), 236 (18), 114 (19), 113 (22), 110 (19), 104 (22), 103 (40), 98 (17), 84 (53), 70 (39).

1.2.3. N(6),N(10)-Diacetyl-aphelandrin (5)

Die Lösung von 230 mg 4 in 100 ml 1proz. wässriger NaOH wurde 5 Min. bei 20° gerührt; nach Ansäuern der gelben Lösung mit verd. Salzsäure auf pH 4-5 flockten 116 mg 5 aus. Die überstehende Lösung wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit C_2H_5OH ausgezogen und die Lösung eingedampft. Die Wiederholung dieses Verfahrens ergab weitere 103 mg 5. - KIP. + $Ce(SO_4)_2$-Reagens: rot. - UV.: max. 229 (4,31), 282 (3,57), 290 S (3,41); min. 254 (3,02); in 0,1N äthanolischer NaOH: max. 223 (5,18), 247 (4,28), 287 (3,69); min. 237 (4,23), 274 (3,63). - CD. (c = 0,221, CH_3OH): 216 (- 2,1), 224 (- 8,1), 230 (0), 240 (+ 17,7), 276 (0), 279 (- 0,05), 284 (0), 293 (+ 0,83), 300 (0). - $[\alpha]_D$ = + 65±1° (c = 0,690). - IR. (KBr): 3430 und 3280 (br., HO, HN), 1624 (br.,

10) Bezüglich ähnlicher Beobachtungen bei der Aufnahme von Massenspektren deuterioacetylierter Amine vgl. [13].

Amid), 1521, 1499. - ^{1}H-NMR. (CD_3OD): 7,56 (br. s, H-C(13)); 7,28, 7,20, 6,83 und 6,74 (AA'BB'-System, $J_{ortho} \approx 8$, H-C(29), H-C(30), H-C(32) und H-C(33)); 7,08 (br. d, J = 8, H-C(27)); 6,80 (d, J = 8, H-C(26)); 6,10 (d, J = 9, H-C(17)); 5,82 (br. t, ca. 1 H H-C(11)); 5,46 (br. t, <1 H, H-C(11)); 4,68 (d, J = 9, H-C(18)); 2,19 und 1,98 (2s, 2 CH_3CON). - Entkopplung: 6,10 → 4,68 (s). - FD.-MS. (B): 599 ($[M + Na]^+$), 577 ($[M + H]^+$).

5 konnte mittels Acetanhydrid/Pyridin wieder in 4 umgewandelt werden (DC.- und IR.-Evidenz).

1.2.4. N(6),N(10)-Diacetyl-O(34)-methyl-aphelandrin (6)

Die Lösung von 201 mg 5 in CH_3OH wurde mit frisch zubereitetem ätherischem Diazomethan bis zum Eintreten einer tiefgelben Farbe versetzt, 4 Std. bei 20° stehengelassen, eingedampft und der Rückstand an Alox mit NH_3-ges. $CHCl_3$ chromatographiert: 164 mg 6 in amorpher Form. - KIP. + $Ce(SO_4)_2$-Reagens: weinrot. - UV.: max. 228 (4,31), 276 S (3,48), 281 (3,53), 288 S (3,39); min. 255 (2,95). - CD. (c = 0,238): 217 (0), 224 (- 5,9), 229 (0), 239 (+ 14,4), 262 (0), 275 (- 0,50), 278 (- 0,40), 282 (- 0,54), 285 (0), 291 (+ 0,45), 305 (0). - $[\alpha]_D$ = + 53±2° (c = 0,620). - IR.: 3425 (HN), 1630 (br., Amid), 1514, 1490. - ^{1}H-NMR. (CD_3OD): 7,57 (br. s, H-C(13)); 7,09 (br. d, J = 7, H-C(27)); 7,39, 7,30, 6,96, 6,88 und 6,78 (AA'BB'-System, H-C(29), H-C(30), H-C(32) und H-C(33) sowie H-C(26)); 6,15 (d, J = 9, H-C(17)); 5,81 (br. t, ca. 1 H, H-C(11)); 5,46 (br. t, <1 H, H-C(11)); 4,90 (d, J = 9, H-C(18)); 3,78 (s, arom. CH_3O); 2,19 (s) und 1,98 (br. s, 2 CH_3CON). - MS. (B, 250°): 591 (25), 590 (M^+·, 56), 562 (8), 560 (20), 549 (10), 548 (39), 547 (100), 519 (11), 505 (6), 488 (6), 476 (6), 432 (7), 391 (8), 380 (6), 363 (6), 335 (9), 325 (6), 313 (6), 305 (7), 292 (8), 279 (19), 278 (67), 277 (14), 269 (16), 252 (13), 251 (20), 250 (50), 237 (15), 235 (26), 210 (13), 198 (12), 169 (11), 155 (19), 129 (12), 121 (52), 113 (18), 100 (30), 84 (34), 70 (19).

1.2.5. O(34)-Methyl-aphelandrin (7) und N,O(34)-Dimethyl-aphelandrin (8) [11]

Die Lösung von 120 mg 2 in CH_2Cl_2/CH_3OH wurde mit ätherischem Diazomethan versetzt, 6 Std. bei 20° stehengelassen, eingedampft und der Rückstand an Alox mit NH_3-ges. $CHCl_3$ aufgetrennt. Als langsamer wanderndes Hauptprodukt liessen sich 43 mg 7 als Lack isolieren. - KIP.: violett. - CD. (c = 0,2564): 220 (+ 4,3), 235 (+ 36), 265 (+ 0,67), 280 S (+ 1,8), 289 (+ 3,2), 310 (0). - IR.: 3450, 3290 (HN), 1643 (Amid), 1616, 1588, 1513, 1490. - ^{1}H-NMR.: 7,45 (br. s, H-C(13)); 7,40, 7,31, 6,95 und 6,86 (Signale zu AA'BB'-System, $J_{ortho} \approx 8$, H-C(29), H-C(30), H-C(32) und H-C(33)). Die weiteren Signale zwischen 7,08 und 6,78 liessen sich nicht zuordnen. 6,36 (d, J = 6), H-C(17)); 4,80 (br. d, H-C(11)); 4,64 (d, J = 6, H-C(18)); 3,81 (s, arom. CH_3O); Entkopplung: 6,37 → 4,64 (s). - MS. [12] (A, 370°): 520 ([M + 14]$^{+\cdot}$, 2), 506 (M$^{+\cdot}$, 14), 463 (2), 391 (5), 292 (16), 280 (9), 279 (9), 278 (11), 266 (16), 265 (22), 264 (14), 252 (20), 251 (13), 250 (14), 238 (17), 237 (32), 223 (11), 169 (23), 165 (12), 155 (32), 141 (11), 135 (11), 129 (22), 127 (14), 121 (34), 113 (20), 110 (28), 100 (32), 98 (72), 84 (100), 70 (65). - Die rascher wandernde Fraktion ergab 28 mg 8 [11]. - KIP.: violett. - ^{1}H-NMR.: 7,33 (br. s, H-C(13)); 7,39, 7,31, 6,94 und 6,85 (Signale zu AA'BB'-System, $J_{ortho} \approx 9$, H-C(29), H-C(30), H-C(32) und H-C(33)); 7,04 (br. s), 6,77 (s); die Integration der Region von 7,10 bis 6,70 ergibt 4 H; 6,34 (d, J = 6, H-C(17)); 5,10 (br. d, H-C(11)); 4,63 (d, J = 6, H-C(18)); 3,79 (s, arom. CH_3O); 2,17 (s, CH_3N); Entkopplung: 3,7±0,1 → 5,10 (s). - MS. (A, 320°): 521 (37), 520 (M$^{+\cdot}$, 100), 505 (7), 491 (5), 477 (32), 463 (11), 448 (13), 292 (12), 279 (15), 278 (22), 266 (20), 265 (32), 264 (19), 252 (21), 251 (21), 250 (25), 238 (17), 237 (27), 228 (12), 223 (17), 171 (11), 169 (23), 155 (25), 141 (13), 127 (13), 121 (16), 111 (31),

11) Die Substitutionsstelle der N-Methylgruppe in 8 und 9 sowie der N-Acetylgruppe in 9 konnte bis jetzt nicht bestimmt werden.

12) Die Hauptfraktion (7) war einheitlich und enthielt dünnschichtchromatographisch kein 8. Vermutlich handelt es sich beim [M + 14]$^{+\cdot}$-Signal um das Molekular-Ion eines thermisch im Massenspektrometer gebildeten Produktes.

98 (46), 84 (89), 70 (32).

1.2.6. N,O(34)-Dimethyl-N'-acetyl-aphelandrin (9) [11]

Behandlung von 27 mg 8 mit Acetanhydrid/Pyridin, Eindampfen des Gemisches und Auftrennen des Rückstandes an Kieselgel mit $CHCl_3/CH_3OH$ 24:1 ergaben 15 mg 9 als farblosen Lack. - ^{1}H-NMR.: 7,68 (br. s, H-C(13)); 7,43, 7,35, 6,95 und 8,86 (AA'BB'-System, J_{ortho} 8, H-C(29), H-C(30), H-C(32) und H-C(33)); 7,10 (d, J = 8, H-C(27)); 6,78 (d, J = 8, H-C(26)); 6,22 (d, J = 10, H-C(17)); 5,89 (br. s, 1 H); 5,69 (br. s, 1 H); 4,41 (d, J = 10, H-C(18)); 3,81 (s, arom. CH_3O); 2,16 (s, CH_3N); 1,77 (s, CH_3CON'). - MS. (A, 350°): 563 (34), 562 (M+., 96), 547 (8), 524 (11), 520 (38), 519 (100), 503 (11), 490 (9), 477 (58), 448 (9), 392 (9), 279 (16), 278 (26), 277 (20), 264 (9), 252 (24), 251 (32), 250 (44), 237 (24), 223 (26), 182 (19), 169 (23), 155 (20), 153 (19), 143 (44), 141 (22), 135 (15), 127 (24), 121 (18), 110 (19), 100 (29), 98 (35), 97 (32), 84 (60).

1.2.7. N(6),N(10)-Dimethyl-aphelandrin (10)

Die Lösung von 510 mg 2 und 1,2 g Na_2CO_3 in 40 ml DMF wurde mit 20 ml CH_3I versetzt, 3 Min. intensiv gerührt und anschliessend i.H.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in möglichst wenig H_2O, dem wenig C_2H_5OH zugesetzt war, gelöst und erschöpfend mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die Chromatographie des eingedampften $CHCl_3$-Extraktes an 18 g Alox (Merck, nach Brockmann, $CHCl_3/CH_3OH$ 9:1) ergab 197 mg 10 als Lack. - KIP.: violett. - IR.: 3435, 3005 (HO, HN), 2800 (CH_3N), 1645 (Amid), 1620, 1518, 1492. - ^{1}H-NMR. (CD_3OD): 7,25 (br. s, H-C(13)); 7,18, 7,10, 6,78 und 6,69 (AA'BB'-System, J_{ortho} ≈ 8); weitere s bei 7,07 (br.), 6,98, 6,75 und 6,67; die Integration der Region von 7,60 bis 6,60 ergibt 7 H; 6,13 (d, J = 6, H-C(17)); 4,75 (d, J = 6, H-C(18)); 2,35 und 2,28 (2s, 2 CH_3N). - MS. (B, 200°): 521 (10), 520 (M+., 23), 505 (10), 477 (10), 463 (55), 448 (10), 434 (12), 266 (14), 265 (14), 264 (17), 252 (13), 238 (11), 237 (14), 236 (20), 224 (15), 223 (21), 111 (45), 107 (24), 98 (41), 84 (88), 70 (49).

1.2.8. N(6),N(10),O(34)-Trimethyl-aphelandrin (11)

Die Lösung von 195 mg 10 in CH_3OH wurde mit ätherischem Diazomethan versetzt, 1 Std. bei 20° stehengelassen, anschliessend eingedampft und der Rückstand an 12 g Alox mit NH_3-ges. $CHCl_3$ aufgetrennt: 141 mg 11. - KIP.: violett. - CD. (c = 0,275): 216 (0), 220 (- 5,4), 225 (0), 237 (+ 31), 267 (+ 0,55), 290 (+ 2,9), 310 (0). - IR.: 3440 (HN), 2800 (CH_3N), 1650 (Amid), 1620, 1592, 1517, 1493. - ^{1}H-NMR.: 7,81 (br. s, H-C(13)); 7,50-6,70 (m, 6 arom. H); 6,30 (d, J = 6, H-C(17)); 5,25 (br. t, H-C(11)); 4,67 (d, J = 6, H-C(18)); 3,82 (s, arom. CH_3O); 2,46 und 2,04 (2s, 2 CH_3N). - MS. (B, 270°): 535 (17), 534 ($M^{+\cdot}$, 48, $C_{31}H_{42}N_4O_4$), 519 (13, $C_{30}H_{39}N_4O_4$), 505 (3), 491 (12), 477 (68, $C_{28}H_{35}N_3O_4$), 464 (4), 448 (11), 279 (16), 278 (18), 266 (14), 252 (14), 251 (19), 250 (21), 238 (16), 237 (23), 223 (16), 169 (10), 165 (11), 155 (17), 153 (13), 141 (16), 135 (11), 125 (15), 121 (18), 115 (13), 111 (45), 98 (46), 84 (93), 70 (47).

2. Abbaureaktionen von Aphelandrin (2) und Derivaten mit $KMnO_4$, KOH und HCl (s. Schema 2)

2.1. $KMnO_4$-Oxydation von 13 (vgl. Kap. 3.4.) zu 4-Methoxybenzoesäuremethylester (12) und 4-Methoxyisophthalsäuredimethylester (14)

Zu einer Lösung von 39 mg 13 in 2 ml H_2O/t-Butylalkohol 7:3 wurden bei 20° 8 ml 5proz. wässerige $KMnO_4$-Lösung gegeben, 16 Std. gerührt, vom MnO_2 abfiltriert, stark eingeengt, mit verd. Schwefelsäure auf pH ≈ 1 gebracht und die auf 70° erhitzte Lösung unter Rühren erneut mit 8 Tropfen 5proz. wässeriger $KMnO_4$-Lösung versetzt. Nach 45 Min. wurde filtriert, das Filtrat 15 Std. mit Aether perforiert, die Aetherphase mit 2proz. wässeriger Na_2CO_3-Lösung ausgeschüttelt, die erhaltene H_2O-Phase mit 2N H_2SO_4 sauer gestellt und 3mal mit je 20 ml Aether extrahiert. Der nach dem Eindampfen des Aethers erhaltene Rückstand von 8,5 mg wurde mit ätherischem Diazomethan

behandelt und das resultierende Gemisch mittels GC. und GC./MS. (Carlo-Erba-Gerät mit einer EMOPHOR-Säule 20 m x 0,26 mm, gekoppelt mit einem MAT-CH-5-Massenspektrometer) untersucht. Die GC. und GC./MS.-Messungen bewiesen das Vorliegen der aromatischen Verbindungen 12 und 14 im Verhältnis 4:1 als Hauptprodukte. Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich mit authentischen 12 und 14. Gas-chromatographisch wurde im Produktgemisch die Abwesenheit folgender Aromaten nachgewiesen: 2- und 3-Methoxybenzoesäuremethylester, Terephthalsäuredimethylester, Methoxyterephthalsäuredimethylester, 3- und 4-Methoxy- sowie 3,4-Dimethoxyphthalsäure-dimethylester und 2-, 4- und 5-Methoxy-isophthalsäure-dimethylester.

2.2. Oxydativer Abbau von 6 zu 12

Zu einer bei 45° gehaltenen Lösung von 115 mg 6 in 5 ml Aceton und 1 ml Eisessig wurde unter Rühren innerhalb von 20 Min. 300 mg fein pulverisiertes $KMnO_4$ gegeben, nach weiteren 10 Min. die Lösung mit H_2O verdünnt, angesäuert (Schwefelsäure) und mit Aether 18 Std. perforiert. Der mit ätherischem Diazomethan versetzte Extrakt ergab 3,5 mg 12 (GC.-Nachweis). 14 wurde nicht gefunden.

2.3. N,N',N",N"'-Tetraacetylspermin (16)

In einem Pyrexrohr wurden 60 mg 2 und 200 mg pulverisiertes KOH 10 Min. auf 250°/0,001 Torr erhitzt. Das Gemisch wurde mit Benzol ausgezogen, der Extrakt eingedampft und der Rückstand mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Die Chromatographie an Kieselgel mit $CHCl_3/CH_3OH$ 6:1 ergab 11 mg eines DC.-reinen Oels. - MS. (A, 300°): Spektrum A (1 Min. nach Probeneinführung): 327 (1), 272 (0,7), 271 (0,8), 268 (1), 256 (2), 228 (27), 199 (3), 169 (25), 157 (17), 143 (22), 129 (25), 117 (5), 114 (13), 113 (6), 112 (38), 111 (5), 110 (4), 100 (37), 98 (20), 84 (24), 70 (58). - MS. (A, 300°), Spektrum B (5 Min. nach Probeneinführung): 370 ($M^{+\cdot}$, 2), 327 (44), 309 (11), 298 (9), 268 (40), 256 (30), 242 (16), 228 (2), 213 (8), 199 (6), 183 (6), 171 (10), 169 (17), 157 (8), 143 (11), 129 (37), 114 (5), 112 (9), 111 (5), 110 (18), 100 (73), 98 (24), 84 (41), 72 (22), 70 (33). Spektrum B entsteht durch reines 16 [13]. Spek-

trum A zeigt gegenüber dem MS. von 16 oberhalb m/z 169 stark reduzierte Intensitäten, ferner findet man im Spektrum A m/z 112 mit 38 rel.%, in B mit nur 9%, während m/z 110 in A mit 4% und in B mit 18% auftritt. Das 1. Spektrum enthält zwei schwache Pike bei m/z 271 und 272, die im 2. Spektrum fehlen. Den auffälligsten Unterschied zeigt m/z 228 mit 27 rel.% im MS. A und 2% im MS. B. Spektrum A zeigt vorwiegend die Triacetylverbindung des bei den angewandten Reaktionsbedingungen in kleiner Menge entstandenen Spermidins (15) (272 = $[M + 1]^+$, 271 = $M^{+\cdot}$, 228 = $M^{+\cdot} - COCH_3$). 16 und das Tetraacetylderivat von Isospermin ($H_2N(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH(CH_2)_4NH_2$) [11] lassen sich massenspektrometrisch nicht unterscheiden, jedoch konnte chromatographisch mit Kieselgel und der Unterphase des Systems $CHCl_3/CH_3OH$/konz. wässerige NH_3-Lösung 9:1:1 eine Auftrennung der beiden Tetraacetylverbindungen erreicht werden. Dadurch wurde gezeigt, dass in 2 Spermin (1) und nicht Isospermin eingebaut ist. Versuche mit synthetischem Triacetylspermidin (15) und Tetraacetylspermin (16) haben gezeigt, dass bei den verwendeten DC.-Systemen beide den gleichen Rf-Wert haben.

Spermintetrapikrat: In einem zweiten analog durchgeführten Experiment wurde der nach dem Abdampfen des Benzols erhaltene Rückstand in wenig H_2O gelöst und mit ges. wässeriger Pikrinsäure-Lösung versetzt. Das ausgefallene Spermintetrapikrat wurde 2mal aus H_2O umkristallisiert. Smp. 251-252°. Eine Probe von authentischem Spermintetrapikrat schmolz bei 248-250°; Misch-Smp. 250-251°.

2.4. Säurekatalysierte Hydrolyse von N(6),N(10)-Diacetyl-O(34)-methyl-aphelandrin (6) und Charakterisierung der Abbauprodukte (s. Schema 3)

2.4.1. 2-[5'-(2"-Carboxyvinyl)-2'-hydroxyphenyl]-3-p-methoxyphenyl-acrylsäurelacton (17) [13]

Eine entgaste Lösung von 180 mg 6 [14] in 10 ml 2,2N methanolischer HCl wurde 14 Std. im Bombenrohr auf 150° erhitzt, eingedampft und der Rückstand in 5 ml 2N HCl 5 Std. unter Rückfluss gekocht (Ar). Erschöpfende Extraktion der gelben wässerigen Lösung mit Essigester ergab nach dem Eindampfen 18 mg 17 als gelben Lack. - MS. (A. 230°): 322 ($M^{+\cdot}$, 100), 294 (5), 280 (6), 279 (25), 251 (6), 205 (5), 189 (3), 178 (5), 177 (4), 176 (5), 165 (5), 161 (6), 135 (6), 121 (54), 111 (8), 109 (8), 97 (16), 95 (10), 91 (14), 85 (16), 83 (20), 81 (15), 71 (23).

2.4.2. 2-[5'-(2"-Carbomethoxyvinyl)-2'-hydroxyphenyl]-3-p-methoxyphenyl-acrylsäurelacton (18) und 2-[5'-(2"-Carbomethoxyvinyl)-2'hydroxyphenyl]-3-p-methoxyphenyl-acrylsäuremethylester (19)

Das Hydrolyseprodukt 17 (18 mg) wurde in 5 ml 1proz. abs. methanol. Salzsäure 12 Std. bei 20° verestert. Die mit $NaHCO_3$ neutralisierte Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in H_2O aufgenommen und mit Aether extrahiert. Die Aetherphase lieferte 17 mg gelben Lack (^{1}H-NMR.: 7,95-6,50 (m, ca. 10 H); 6,24 (d, J_{trans} = 16, H-C(2")); 3,78, 3,74 und 3,73 (3s, 2 CH_3CO)). Ein INDOR-Experiment identifizierte das Vinylproton H-C(1"): 6,15 → - 7,48 und + 7,64 (d, J_{trans} = 16). Durch Chromatographie sowie auf synthetischem Weg (siehe Kap. 2.4.4.3) liess

---

13) Zur Nomenklatur der Verbindungen 17-20 sowie 29, 38 und 39 siehe Fussnote 2.

14) Das Ausgangsmaterial für die säurekatalysierte Hydrolyse wurde durch Behandlung von Triacetyl-aphelandrin (4) mit 10proz. wässeriger NaOH-Lösung (3 Std., 20°) und Dimethylsulfat erhalten.

sich zeigen, dass im beschriebenen ^{1}H-NMR.-Spektrum 18 und 19 im Verhältnis ca. 1:4 vorliegen. Die reinen Abbauprodukte 18 und 19 wurden durch DC. an Kieselgel mit $CHCl_3/CH_3OH$ 19:1 im Verhältnis 17:83 isoliert.

18: Farbe: gelb. - UV.: max. 247 (4,51), 283 (4,21), 302 S (4,16), 362 (4,04); min. 263 (4,08), 331 (3,94). - IR.: 1778 (Lacton), 1715 (Estercarbonyl), 1640, 1604, 1514. - MS. (A, 210°): 368 (4), 367 (4), 366 (12), 336 ($M^{+\cdot}$, 100), 308 (15), 305 (7), 295 (5), 293 (16), 277 (4), 265 (4), 249 (5), 237 (4), 206 (5), 205 (8), 189 (4), 178 (7), 176 (7), 168 (5), 152 (7), 151 (6), 135 (4), 124 (5), 121 (15).

19: UV.: max. 230 (4,23), 307 (4,50); min. 253 (3,73). - IR.: 3545 (HO), 3310 (br. HO), 1705 (Estercarbonyl), 1638, 1605, 1510, 1495. - MS. (A, 200°): 368 ($M^{+\cdot}$, 10), 336 (100), 308 (3), 305 (7), 295 (8), 293 (10), 277 (2), 265 (2), 249 (3), 237 (1), 205 (7), 189 (2), 178 (3), 176 (3), 168 (5), 152,5 (8), 152 (4), 151 (4), 135 (5), 121 (16).

Die IR.-Spektren der synthetischen Präparate 18 und 19 (vgl. Kap. 2.4.4.2 und 2.4.4.3) sind jeweils deckungsgleich mit denjenigen der Abbauprodukte. Die UV.-Spektren der auf beiden Wegen erhaltenen Präparate von 19 sind identisch, diejenigen von 18 sehr ähnlich. Die MS. von 19 und synthetischem 19 sind im Rahmen der Reproduzierbarkeit von Massenspektren gleich. Das MS. von 18, gewonnen durch Abbau von 6, enthält hingegen im oberen Bereich zusätzliche Signale bei m/z 368, 367 und 366. Wird die synthetische Verbindung 18 unter gleichen Reaktionsbedingungen (methanol. Salzsäure 15 Std., 20°; vgl. Kap. 2.4.4.3) behandelt wie das Hydrolyseprodukt 17 (aus 6), so enthält das MS. ebenfalls die angeführten zusätzlichen Signale. Welchen Ionenstrukturen diese Signale entsprechen, konnte bisher nicht geklärt werden.

2.4.3. Tetrahydro-19 (20)

Die Lösung von 4 mg 19 in 2 ml CH_3OH wurde in Gegenwart von 4 mg 10proz. Pd/C bei 20° 1,5 Std. mit H_2 behandelt, über Celite fil-

triert, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit $CHCl_3$ eluiert: 2 mg 20. - IR.: 3510 (HO), 3295, 1731 (Estercarbonyl), 1702 (Estercarbonyl, assoz.), 1590, 1512, 1440. - MS. (A, 190°): 372 (M^+., 2), 340 (2), 327 (1), 257 (1), 219 (1), 207 (1), 159 (1), 146 (1), 121 (100), 107 (< 1), 91 (1), 77 (2).

2.4.4. Synthese von 18 und 19 [13]

2.4.4.1. (E)-2-[5'-(2"-Carbomethoxyäthyl)-2'-hydroxyphenyl]-3-p-methoxyphenyl-acrylsäuremethylester ((E)-29) und 2-[5'-(2"-Carbomethoxyäthyl)-2'-hydroxyphenyl]-3-p-methoxyphenyl-acrylsäurelacton (38)

Die Lösung von 1,49 g 39 [12] in ges. methanol. Salzsäure wurde 15 Std. bei 20° stehengelassen, zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgelplatten (CH_2Cl_2) in 1,158 g Diester 29 und 285 mg Esterlacton 38 aufgetrennt.

29: zähes Oel. - UV.: max. 222 (4,29), 300 (4,28), 306 (4,28); min. 250 (3,60), 304 (4,27). - IR.: 3550 (HO), 1730 (Estercarbonyl, ges.), 1705 (Estercarbonyl, unges.), 1604, 1510, 1497. - ^{1}H-NMR.: 7,82 (s, H-C(3)); 7,25-6,55 (m, 7 arom. H, darin bei 7,04, 6,95, 6,70 und 6,61 Signale des AA'BB'-Systems); 5,97 (br.s, HO); 3,75, 3,71 und 3,56 (3s, 3 CH_3O); 2,94-2,38 (m). - ^{13}C-NMR.: Im selektiv entkoppelten ^{13}C-NMR.-Spektrum (Einstrahlen auf die CH_3O-Gruppe bei 3,71) wurde die Kopplungskonstante J(H-C(3), ^{13}C(1) = 6,5 bestimmt, d.h. der Ester liegt als E-Isomeres vor [15]. Signale des rauschentkoppelten Spektrums: 173,6

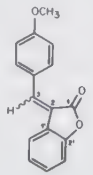
15) Untersuchungen zur Ermittlung der Konfiguration entsprechender Acrylsäurederivate wurden an der synthetisierten Modellverbindung 2-(2'-Hydroxyphenyl)-3-p-methoxyphenylacrylsäurelacton (40) [21], die durch Chromatographie und Kristallisation in die E- und Z-Isomeren getrennt werden konnte, durchgeführt.
(E)-40: Smp. 129-130° (gelbe Nadeln). - UV.: max. 245 (3,99), 287 S (3,28), 374 (4,16); min. 227 (3,77), 270 (3,06). - ^{1}H-NMR.: 7,80-6,80 (m, ca. 9 H), darin 7,78 (s, H-C(3)), 7,71, 7,62, 7,03 und 6,94 (Signale des 1,4-disubst. Aro-

169,0 (2 Carbonyl-C); 160,7, 152,1 (2 sauerstoffsubst. arom. C); 142,3, 132,8, 132,3 (2 C), 130,6, 129,6, 126,7, 125,1, 122,8, 116,8, 113,8 (2 C) (10 arom. und 2 olefin. C); 55,1, 52,3, 51,4, 35,9, 29,9 (5 aliph. C). - MS. (A, 110°): 370 ($M^{+\cdot}$, 11), 338 (100), 307 (5), 295 (3), 278 (6), 265 (34), 250 (2), 237 (23), 222 (5), 207 (4), 194 (6), 178 (4), 165 (7), 153 (4), 138 (4), 121 (26).

38: zähes gelbes Oel. - UV.: max. 247, 377; min. 230, 272. - IR.: 1770 (Lacton), 1732 (Estercarbonyl), 1632, 1602, 1512. - ^{1}H-NMR.: Durch Vergleich mit Spektren von (E)-40 und (Z)-40 (vgl. Fussnote 15) geht hervor, dass 38 als E/Z-Gemisch etwa 3:1 vorliegt. 8,28 und 8,20 (ca. 0,4 H, Signale aus dem AA'BB'-System von (Z)-38; 7,82-6,60(m, ca. 7,5 H [darin bei 7,75 ein s, ca. 0,75 H, H-C(3) von (E)-38, bei 7,69, 7,61, 7,03 und 6,95 Signale aus dem AA'BB'-System von (E)-38, bei 7,50 ein s, ca. 0,25 H, H-C(3) von (Z)-38), bei 6,98 und 6,90 Signale aus dem AA'BB'-System von (Z)-38]); 3,88, 3,84, 3,65 und 3,62 (4s, 2 CH_3O); 3,10-2,40 (m). -

maten); 3,88 (s, CH_3O). - Im unentkoppelten ^{13}C-NMR.-Spektrum folgt aus der Kopplungskonstanten J(H-C(3), ^{13}C(1)) = 7,5, dass das E-Isomere vorliegt [22].

(Z)-40: UV.: max. 245 (5,13), 286 S (4,37), 374 (5,35); min. 227 (4,91), 270 (4,26). - ^{1}H-NMR.: 8,30 und 8,21 (Signale aus AA'BB'-System des 1,4-disubstituierten Aromaten); 7,60-6,75 (m, 7 H, darin 7,51 (s, H-C(3)); 6,99 sowie 6,91 (Signale von AA'BB'-System); 3,85 (s, CH_3O). Im unentkoppelten ^{13}C-NMR.-Spektrum zeigt J(H-C(3), ^{13}C(1)) = 14,4, dass das Z-Isomere vorliegt [22].



40

MS. (A, 190°): 338 ($M^{+\cdot}$, 100), 307 (4), 295 (3), 278 (6), 265 (36), 250 (2), 237 (21), 222 (4), 207 (4), 194 (6), 178 (3), 165 (6), 153 (4), 138 (4), 121 (8).

2.4.4.2. Herstellung von 18 durch Dehydrierung von 38

150 mg 38 und 72 mg DDQ wurden in 3,5 ml Benzol im entgasten Bombenrohr 14,5 Std. auf 150° erhitzt. Die Reinigung des Produktes, das sich im DC. vom Ausgangsmaterial nicht unterscheiden liess, an zwei Kieselgelplatten mit $CHCl_3$ lieferte 53 mg eines Produktes, das laut ^{1}H-NMR. zu etwa 87% aus 18 und zu 13% aus 38 besteht. Charakterisierung dieses Gemisches: gelber Lack. - UV.: max. 264 (4,19), 284 (4,20), 303 (4,20), 380 (4,18); min. 227 (4,18), 264 (4,07), 293 (4,19), 329 (4,06). - IR.: 1778 (Lacton), 1712 (Estercarbonyl), 1640, 1610, 1602, 1512. - ^{1}H-NMR.: Der Vergleich der ^{1}H-NMR.-Spektren von 18 und 38 zeigt, dass 18 ebenfalls als E/Z-Gemisch vorliegt. 8,33 und 8,23 (Signale aus AA'BB'-System des Z-Isomeren); 8,10-6,80 (m); 6,28 (d, J_{trans} = 16, H-C(2")); 3,92, 3,89, 3,81 und 3,80 (4s, 2 CH_3O); 3,67 und 3,65 sowie 3,10-2,45 Signale von 38. - MS. (A, 170°, Messung nach destillativem Entfernen von 38 im Massenspektrometer): 336 ($M^{+\cdot}$, 100), 308 (2), 305 (7), 293 (11), 277 (2), 265 (6), 249 (4), 237 (2), 206 (3), 205 (4), 189 (2), 178 (5), 176 (4), 168 (4), 153 (7), 152,5 (5), 152 (5), 151 (3), 124,5 (4), 121 (4).

2.4.4.3. Herstellung von 19 durch Umesterung von 18

Die Lösung von 45 mg 18 (ca. 13% 38 enthaltend) in 5 ml methanol. Salzsäure wurde nach 15 Std. Stehenlassen bei 20° eingedampft. Das ^{1}H-NMR.-Spektrum des nach DC. hauptsächlich aus 18 und 19 bestehenden Reaktionsgemisches war zwischen 8,0 und 3,0 ppm deckungsgleich mit dem Spektrum des Abbauproduktegemisches aus Versuch 2.4.2. Zwischen 3,0 und 2,0 traten im Spektrum der Syntheseprodukte zusätzliche schwache Signale der zwei Methylengruppen der Dihydroprodukte 29 bzw. 38 auf. Nach der Auftrennung des Gemisches an einer Kieselgelplatte mit CH_2Cl_2 wurden neben 8,5 mg Ausgangsmaterial 18 24 mg des Diesters 19 isoliert. Charakterisierung von 19 (enthaltend etwas Dihydro-19): farbloser Lack. - UV.: max. 228

(4,22), 306 (4,44); min. 254 (3,71). - IR.: 3545 (HO), 1705 (Estercarbonyl), 1689, 1605, 1510, 1495. - MS. (A, 160°, Messung nach destillativem Entfernen von Dihydro-19 im Massenspektrometer): 368 ($M^{+\cdot}$, 6), 336 (100), 308 (3), 305 (7), 293 (12), 277 (3), 265 (7), 250 (4), 237 (4), 205 (5), 189 (3), 178 (6), 176 (5), 168 (4), 152,5 (6), 152 (6), 151 (4), 135 (1), 121 (7).

3. Abbau von Aphelandrin und seiner Derivate durch Hydrierung; Charakterisierung der Abbauprodukte (s. Schema 4)

3.1. 16,17-Dihydro-16,17-seco-aphelandrin (22)

Die Lösung von 88 mg 2 in 5 ml CH_3OH/CH_3COOH 99:1 wurde an 50 mg 10proz. Pd/C bei 20° 19 Std. mit H_2 behandelt. Filtration über wenig Alox ergab beim Eindampfen 77 mg 22. - KIP.: violett. - UV.: max. 225 (4,18), 277 (3,49), 283 S (3,46); min. 251 (2,73). Der Zusatz von verd. NaOH-Lösung bewirkt eine bathochrome Verschiebung mit max. 245, 298 und min. 274. - $[\alpha]_D$ = + 17,4±5° (c = 0,546). - ^{1}H-NMR. (CD_3OD): 7,32 (d, J = 2, H-C(13)); 7,20-6,60 (m, 6 arom. H); 4,28 (br.d x d, H-C(18)); 3,29 (2 H-C(17), dieses Signal ist verdeckt durch Signale des Lösungsmittels. Die Zuordnung erfolgte mittels INDOR durch Beobachtung von H-C(18) bei 4,30). - MS.: Auch mit FD.-Technik und unter Zusatz von Alkalimetallsalzen konnten bisher keine Spektren der unzersetzten Verbindung 22 erhalten werden.

3.1.1. N(6),N(10),O(16),O(34)-Tetraacetyl-16,17-dihydro-16,17-seco-aphelandrin (23)

Die Behandlung von 75 mg 22 mit Acetanhydrid/Pyridin ergab nach Eindampfen und nach Chromatographie an Kieselgel ($CHCl_3/CH_3OH$ 9:1) 47 mg 23. - KIP. + $Ce(SO_4)_2$-Reagens: weinrot. - CD. (c = 0,267): 210 (0), 213 (+ 5,9), 218 (0), 229 (- 15), 254 (- 0,25), 264 (- 0,42), 268 (- 0,32), 272 (- 0,37), 278 (0), 283 (+ 0,07), 290 (0). - $[\alpha]_D$ = -47±4° (c = 0,754). - IR.: 3440 (HN), 1765 (Estercarbonyl), 1665 und 1630 (Amid), 1515. - ^{1}H-NMR. (CD_3OD 60°): 7,82 (br. s, H-C(13)); 7,30-6,80 (m, 6 arom. H); 6,04 (br. t, ca. 0,7 H, H-C(11)); 5,48 (br. s, ca. 0,3 H, H-C(11)); 2,85 (d, J = 4, 2 H-C(25)); 2,29, 2,25, 2,03 und 1,95 (4s, 4 CH_3CON).

Entkopplungen: 2,85 → 6,04 (s), 6,04 → 2,85 (s). - MS. (A, 370°): 662 ($M^{+\cdot}$, 1), 619 (31), 577 (12), 565 (5), 535 (3), 523 (4), 472 (2), 327 (3), 269 (5), 268 (4), 265 (4), 256 (5), 242 (6), 240 (4), 239 (4), 238 (4), 228 (3), 214 (5), 210 (4), 198 (4), 187 (7), 171 (4), 169 (8), 159 (10), 157 (7), 155 (10), 153 (6), 149 (7), 143 (6), 129 (12), 113 (17), 107 (100), 100 (31), 98 (14), 84 (29), 70 (23).

3.2. N(6),N(10),O(16),O(34)-Tetraacetyl-17-deuterio-16-hydro-16,17-seco-aphelandrin (d_1-23)

Die Lösung von 50 mg 2 in 2,5 ml CH_3OD/CH_3COOD 98:2 wurde an 30 mg 10proz. Pd/C bei 20° mit D_2 23 Std. behandelt. Acetylierung und Chromatographie gemäss Kap. 3.1.1 ergab 64 mg d_1-23, das im DC. und IR. keine Unterschiede zu 23 zeigt. - MS. (A, 350°): 663 ($M^{+\cdot}$, 1), 620 (45), 578 (19), 566 (4), 536 (3), 524 (2), 472 (3), 313 (4), 269 (14), 268 (11), 256 (6), 242 (8), 240 (7), 239 (5), 238 (5), 228 (3), 214 (6), 210 (6), 198 (5), 187 (6), 171 (4), 169 (6), 159 (10), 157 (8), 155 (11), 153 (8), 149 (4), 143 (3), 129 (17), 113 (17), 108 (100), 107 (30), 100 (37), 98 (18), 84 (40), 70 (32).

3.3. N(6),N(10)-Diacetyl-O(34)-methyl-16,17-dihydro-16,17-seco-aphelandrin (24)

Die Lösung von 33 mg 6 wurde in 4,5 ml CH_3OH/CH_3COOH 99:1 in Gegenwart von 33 mg 10proz. Pd/C bei 20° 15 Std. mit H_2 behandelt, filtriert und eingedampft. Das so erhaltene Produkt 24 liess sich vom Ausgangsmaterial 6 mit den gebräuchlichen Systemen chromatographisch nicht unterscheiden. - MS. (A, 390°): 592 ($M^{+\cdot}$, 1), 549 (12), 547 (0), 393 (1), 365 (1), 321 (3), 279 (2), 269 (5), 268 (2), 256 (3), 252 (1), 242 (4), 235 (1), 228 (1), 210 (3), 198 (3), 169 (3), 157 (4), 155 (5), 143 (3), 129 (8), 121 (100), 109 (12), 100 (19), 98 (8), 84 (10), 70 (8).

3.4. N(6),N(10)-Diacetyl-O(16),O(34)-dimethyl-16,17-dihydro-16,17-seco-aphelandrin (13). Durch Methylierung von 23 mit Dimethylsulfat in Gegenwart einer Base

In 10 ml 1proz. wässeriger NaOH-Lösung wurden bei 55° 44 mg 23 5 Std. mit Dimethylsulfat behandelt. Der nach dem Ausschütteln mit $CHCl_3$ aus der wässerigen Phase gewonnene Extrakt wurde an einer Aloxplatte mit NH_3-ges. $CHCl_3$ aufgetrennt. Ausbeute: 21 mg 13. - UV.: max. 224 (4,30), 276 (3,54), 282 (3,51); min. 251 (2,81), 280 (3,49). - CD. (CH_3OH, c = 0,284): 214 (+ 19,2), 224 (0), 231 (- 18,3), 240 (0), 272 (+ 0,27), 283 (+ 0,09), 287 (+ 0,27), 293 (0). - $[\alpha]_D$ = - 61±3° (c = 1,051). IR.: 3430 (HN), 1658 und 1627 (Amid), 1588, 1510. - ^{1}H-NMR.: 7,60 (br. s, H-C(13)); 7,25-6,65 (m, ca. 6 arom. H); 6,07 (br. d x d, J = 5 und ≈ 2, H-C(11)); 5,30 (br. s, 0,1 H, H-C(11)); 4,57 (d x d, J = 8 und 5, H-C(18)); 3,82 und 3,77 (2s, 2 arom. CH_3O); 2,32, 2,23, 2,00 und 1,90 (4s, 2 CH_3CON). Entkopplungen: 3,00 → 6,07 (s, d.h. 2 H-C(25) absorbieren bei 3,00); 2,83 → 4,57 (br. d, J = 8, d.h. 1 H-C(17) absorbiert bei 2,83). Durch INDOR-Experimente (es wurden Signale bei 4,64 und 4,50 beobachtet) konnten zwei geminale Kopplungspartner zu H-C(18) bestimmt werden: 3,22 (d x d, $J_{gem.}$ = 14, J = 8, H-C(17)); 2,84 (d x d, $J_{gem.}$ = - 14, J = 5, H'-C(17)). Die Computer-Simulierung der Signale für H-C(18) mit den obigen Parametern für H- und H'-C(17) ergab bei 4,57 ein mit dem gemessenen Spektrum übereinstimmendes Aufspaltungsmuster. - MS. (A, 280°): 606 ($M^{+\cdot}$, 11), 578 (1), 563 (100), 535 (1), 509 (2), 443 (1), 407 (1), 381 (1), 313 (2), 308 (1), 294 (3), 282 (3), 268 (3), 267 (7), 266 (12), 253 (2), 214 (3), 174 (3), 169 (2), 159 (3), 155 (4), 153 (3), 147 (3), 121 (45), 110 (3), 100 (5), 98 (4), 84 (10), 70 (6).

3.5. N(6),N(10)-Diacetyl-O(16),O(34)-dimethyl-17-deuterio-16,17-dihydro-16,17-seco-aphelandrin (d_1-13)

Es wurden 60 mg d_1-23 analog Kap. 3.4.1 methyliert und aufgearbeitet: d_1-13. - CD. (CH_3OH, c = 0,213): 214 (+ 17,6), 221 (0),

232 (- 19,0), 246 (0), 273 (+ 0,24), 284 (+ 0,01), 288 (+ 0,17), 291 (0). - $[\alpha]_D$ = - 40±2° (c = 2,160). - ^{1}H-NMR.: 7,60 (br. s, H-C(13)); 7,25-6,65 (m, ca. 6 arom. H); 6,06 (br. d, J = 4, 0,8 H, H-C(11)); 5,33 (br. s, 0,2 H, H-C(11)); 4,57 (d, J = 4, H-C(18)); 3,83 und 3,77 (2s, 2 arom. CH_3O); 2,32, 2,22, 2,00 und 1,92 (4s, 2 CH_3CON). Entkopplung: 3,00 → 6,06 (s). Ein INDOR-Experiment (Monitorlinie 4,54) lieferte für H-C(18) nur einen Kopplungspartner bei 2,84 (H'-C(17)). Die Absorption von H-C(17) bei 3,22 fehlt, da in d_1-13 an C(17) ein D-Atom eingebaut ist (vgl. Kap. 3.4.1). - MS. (A, 320°): 607 ($M^{+\cdot}$, 8), 565 (54), 564 (100), 268 (7), 267 (8), 266 (9), 214 (3), 174 (4), 155 (4), 153 (3), 123 (14), 122 (58), 121 (15), 110 (4), 100 (5), 98 (4), 84 (16), 70 (9).

3.6. Herstellung von 13 durch Methylierung von 24

Die gesamte Menge des nach Kap. 3.3 erhaltenen Produkts wurde in wenigen ml CH_3OH gelöst, mit überschüssigem ätherischem Diazomethan versetzt, 4 Std. stehengelassen und i.V. eingedampft. Die Chromatographie an Alox (NH_3-ges. $CHCl_3$) ergab 19 mg 13. Die unter 3.4, 3.5 und 3.6 erhaltenen Produkte waren aufgrund von DC.-, IR.- und MS.-Vergleichen (mit Ausnahme der durch den D-Einbau bedingten Abweichungen) gleich; bei den CD.- und $[\alpha]_D$-Werten der unterschiedlich hergestellten Derivate traten signifikante Abweichungen auf, die auf partielle Isomerisierung bei der Behandlung mit Base zurückgeführt wurden (vgl. Teil II).

3.7. N(6),N(10),O(16)-Triacetyl-O(34)-methyl-16,17-dihydro-16,17-seco-aphelandrin (25)

Aus 20 mg 24 wurden durch Behandlung mit Acetanhydrid/Pyridin und übliche Aufarbeitung 22 mg 25 erhalten. - IR.: 3415 (HN), 1763 (Estercarbonyl), 1660 und 1627 (Amid), 1510. - MS. (B, 180°): 634 ($M^{+\cdot}$, 10), 592 (43), 591 (100), 549 (8), 537 (20), 495 (6), 450 (3), 437 (4), 413 (5), 294 (4), 281 (3), 268 (4), 252 (9), 214 (8), 168 (12), 155 (14), 153 (13), 121 (63), 100 (13), 98 (10), 87 (10), 85 (16), 84 (20), 70 (11).

3.8. N(6),N(10),O(16),O(34)-Tetraacetyl-10,11,16,17-tetrahydro-10,11-seco-16,17-seco-aphelandrin (26)

Eine Lösung von 70 mg 2 in 20 ml Eisessig wurde in Gegenwart von 60 mg 10proz. Pd/C bei 55-60° und 5 atm H_2 20 Std. geschüttelt, wobei 3mal, nach einer Reaktionsdauer von 2, 5 und 8 Std., je 50 mg Katalysator zugegeben wurde. Die über Celite filtrierte Lösung wurde i.HV. eingedampft, der Rückstand in Acetanhydrid/Pyridin acetyliert und i.HV. eingedampft. Der erhaltene gelbe Lack ergab bei der Chromatographie an Kieselgel ($CHCl_3/CH_3OH$ 7:1) als schneller laufende Hauptfraktion 26 mg 23 (DC.- und MS.-Evidenz). Die langsamer laufende Fraktion lieferte 21 mg rohes 26, das in einer Kieselgelplatte in $CHCl_3CH_3OH$ 8:1 weiter aufgetrennt wurde. Ausbeute an 26: 14 mg. - KIP.: rosa. - UV.: max. 231 (3,68), 264 (2,95), 269 S (2,87), 272 S (2,84); Inflex. 284 (2,17); min. 251 (2,74). - CD. (c = 0,3080): 220 (- 20), 258 (- 0,23), 264 (- 0,29), 268 (- 0,15), 271 (- 0,22), 276 (0). - $[\alpha]_D$ = - 118±3° (c = 0,820). - IR.: 3447 (HN), 3380 br. (HN), 1762 (Estercarbonyl), 1660 und 1635 (Amid). - ^{1}H-NMR.: 7,3-6,7 (m, 7 arom. H); 5,15 (m, ca. 1 H, H-N); 3,8-2,5 (m, 18 H); 2,31, 2,29 und 2,27 (3s, 2 CH_3COO); 2,11, 2,05, 2,01 und 1,98 (4s, 2 CH_3CON); 2,0-1,2 (m, ca. 10 H). - MS. (B, 250°): 665 (15), 664 ($M^{+\cdot}$, 31), 636 (11), 623 (18), 622 (46), 621 (11), 604 (7), 594 (10), 580 (11), 564 (10), 551 (8), 550 (8), 478 (17), 474 (13), 415 (20), 437 (20), 423 (24), 395 (10), 394 (12), 313 (20), 271 (14), 268 (44), 256 (24), 253 (10), 242 (33), 228 (19), 225 (21), 213 (17), 211 (11), 171 (17), 169 (31), 157 (20), 155 (28), 147 (11), 143 (16), 129 (30), 110 (36), 107 (76), 100 (100), 98 (29), 84 (56), 72 (20), 70 (32).

4. Hofmann-Abbau von Aphelandrin (2) und N(6),N(10),O(34)-Trimethylaphelandrin (11); Charakterisierung der Abbauprodukte (s. Schema 6)

4.1. Hofmann-Abbau von Aphelandrin (2)

Zu einer Lösung von 1 g 2 in 200 ml CH_3OH wurden 860 mg K_2CO_3 und unmittelbar danach 25 ml CH_3I gegeben (wenn die beiden Zugaben nicht gleichzeitig erfolgten, war der Abbau nicht reproduzierbar). Nach 2 Std. Kochen unter Rückfluss wurde eingedampft, der Rückstand (27-I) in CH_3OH aufgenommen und durch Amberlite IRA-400 (Cl^--Form) filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, das 6,6-Dimethylaphelandriniumchlorid (27-Cl) in einer frisch zubereiteten Lösung von 2,52 g Kalium in 250 ml t-Butylalkohol 1 Std. unter Rückfluss gekocht [16], die Lösung mit verd. Salzsäure auf pH 1 gebracht und zur Trockne eingedampft. Das erhaltene Hydrochlorid wurde mit verd. NH_3-Lösung in die freie Base umgewandelt, eingedampft und über eine Aloxsäule (60 g, basisch) mit Essigester/CH_3OH 9:1 chromatographiert. Die Mischfraktionen wurden an Kieselgelplatten durch 4fache Entwicklung mit NH_3-ges. $CHCl_3/CH_3OH$ 9:1 weiter gereinigt. Gesamtausbeute: 646 mg 28. Farblose Nadeln aus CH_2Cl_2/Hexan. Smp.: 142°. - KIP.: weinrot. - UV.: max. 221 (4,25), 289 (4,19), 308 S (4,07); min. 257 (3,82); in 0,003N äthanol. NaOH: max. 222, 246, 290, 340; min. 266. - CD. (c = 0,256): 230 (0), 237 (+ 7,7), 250 (+ 1,3), 283 (+ 11,6), 301 (0), 313 (- 5,1), 345 (0). - $[\alpha]_D$ = - 133±1° (c = 2,048). - IR.: 3460 (HN), 3290 (br., HN), 2790 (CH_3N), 1668 (Amid), 1623, 1609, 1589, 1510, 1492.

16) Um während der Basenbehandlung eventuell freigesetzte flüchtige Amine fassen zu können, wurde ständig ein schwacher N_2-Strom in die Apparatur eingeleitet, der nach Passieren der Reaktionslösung durch 3 Kühler (Kühlmittel: H_2O, Eis und flüssige Luft) und zuletzt durch verd. Salzsäure geleitet wurde. Weder an den Kühlern noch in der Salzsäure liessen sich Amine bzw. Aminhydrochloride feststellen.

^{1}H-NMR. (CD_3OD): 7,2-6,6 (m, 7 arom. H und H-C(17)); 6,1-5,6 (m, 1 H); 5,3-4,9 (m, 2 H). Der Rest des Spektrums ist ein schlecht aufgelöstes m, darin bei 3,70 (s, CH_3O); 2,2 (br. s, 2 CH_3N); 1,99 (s, CH_3N). - ^{13}C-NMR.: 172,6 und 171,1 (C(19), C(24)); 159,2 und 154,9 (C(15), C(31)); 135,0, 132,8, 132,7, 130,9 (2 C), 130,4, 129,9, 128,8, 127,3, 119,9, 117,7, 116,8 und 113,5 (2 C) (14 arom. und olefin. C); 63,5, 57,4, 55,1, 51,6, 47,6, 45,2 (2 C), 43,6, 37,6, 35,9, 35,8, 31,7, 28,4 und 25,3 (14 aliphat. C). - MS. (A, 280°) [17]: 548 ($M^{+\cdot}$, 0), 432 (16, $C_{26}H_{28}N_2O_4$), 404 (2), 391 (51, $C_{23}H_{23}N_2O_4$), 262 (6), 305 (100, $C_{19}H_{13}O_4$), 277 (6), 249 (10), 234 (4), 221 (4), 206 (5), 189 (4), 178 (7), 165 (3), 152 (5), 121 (8), 100 (7), 85 (56), 70 (40); m*: 354 (432 → 391).

4.2. Hofmann-Abbau von trideuteriomethyliertem Aphelandrin

Entsprechend Kap. 4.1 wurden 22 mg 2 in 4 ml CH_3OH mit 18 mg K_2CO_3 und 0,5 ml CD_3I umgesetzt und mit $(CH_3)_3CO^-K^+/(CH_3)_3COH$ behandelt. Die Chromatographie lieferte 10 mg d_{12}-28 mit gleichem Rf-Wert wie 28. - MS. (A, 280°): 560 ($M^{+\cdot}$, 0), 435 (12), 408 (1), 394 (41), 365 (4), 308 (100), 281 (6), 251 (12), 124 (14).

4.3. Hofmann-Abbau von N(6),N(10),O(34)-Trimethyl-aphelandrin (11)

Die Lösung von 120 mg 11 in Benzol wurde mit CH_3I versetzt und über Nacht stehengelassen. Es liessen sich 99 mg Niederschlag abfiltrieren und aus dem Filtrat nach wiederholter Behandlung mit CH_3I nochmals 18 mg gewinnen. Nach DC. (Alox, $CHCl_3/CH_3OH$ 4:1) war das erhaltene Produkt identisch mit der quaternären Verbindung 27-I aus Kap. 4.1. In einem Vorversuch wurden einige mg 27-I in das entsprechende Fluorid (Amberlite IRA 400, F^-) umgewandelt und im Bombenrohr in 2N methanol. KOH 30 Min. auf 150° erhitzt. Die isolierte Base war gemäss DC. und MS. identisch mit 28 aus Versuch 4.1.

17) Als Basispik wird das intensivste Signal oberhalb m/z 100 gewählt, weil m/z 58 während der Aufnahme stark variiert.

4.4. N-Benzoyl-N,N',N'-trimethyl-1,3-propandiamin (30) aus 28

Es wurden 135 mg der Verbindung 28 1 Std. mit ges. methanol. KOH unter Rückfluss gekocht und nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure mit CH_2Cl_2 extrahiert, die Wasserphase zunächst mit verd. NaOH-Lösung alkalisch gestellt und unter Standardbedingungen mit Benzoylchlorid behandelt. Die mit konz. Salzsäure versetzte Lösung wurde mit CH_2Cl_2 und $CHCl_3$ extrahiert, die Wasserphase mit verd. NaOH-Lösung basisch gestellt und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Eindampfen ergab 26 mg 30. Der entsprechende Kontrollversuch (4.5.6) mit der synthetischen Modellsubstanz N,N',N'-Trimethyl-1,3-propandiamin (41) zeigte, dass nach dem beschriebenen Verfahren 30 in einer Ausbeute von höchstens 66% gewonnen werden kann, d.h. unter Berücksichtigung der Verluste im Blindversuch ergab sich im Abbauexperiment für 30 eine Ausbeute von 73%. Nach der weiteren Reinigung auf einer Aloxplatte mit $CHCl_3$ verblieben 16 mg DC.-reines 30. - IR.: 2420 (br., HN), 1625 (Amid), 1580, 1500. - MS. (A, 180°): 220 ($M^{+\cdot}$, 12), 219 (19), 205 (1), 176 (3), 162 (2), 148 (27), 115 (14), 105 (36), 84 (10), 77 (27), 72 (32), 58 (100). - Vgl. Versuch 4.5.6.

4.5. Synthese von N-Benzoyl-N,N',N'-trimethyl-1,3-propandiamin (30)

4.5.1. N-Methyl-p-toluolsulfonamid (42)

Zu einer Lösung von 30 g $CH_3NH_2 \cdot HCl$ und 105 g Na_2CO_3 in 700 ml H_2O wurden unter Rühren und langsamem Aufheizen innert 1 Std. portionenweise 85,5 g Tosylchlorid gegeben. Während der nächsten 30 Min. wurden bei 60° weitere 85,5 g Tosylchlorid zugesetzt, anschliessend die Lösung 2 Std. gerührt, abgekühlt und über Nacht stehengelassen. Die ausgefallenen farblosen Kristalle wurden abfiltriert, in heissem C_2H_5OH gelöst und die 2mal heiss filtrierte Lösung eingedampft. Die Kristallisation des Rückstandes aus Essigester ergab 68,3 g 42, farblose Kristalle, Smp.: 77-78°. - MS. (A): 185 ($M^{+\cdot}$, 31), 155 (23), 121 (10), 91 (100).

4.5.2. N-(3-Phthalimidopropyl)-N-methyl-p-toluolsulfonamid (43)
Zu einer intensiv gerührten Lösung von 7,00 g 55proz. NaH/Oel-Dispersion in 50 ml DMF wurde innert 1 Std. eine Lösung von 30,8 g 42 in 300 ml DMF getropft. Anschliessend wurde mit 44,8 g N-(3-Brompropyl)-phthalimid in 100 ml DMF versetzt, innerhalb 1,5 Std. auf 90° erhitzt, 4 Std. gerührt, eingedampft, der Rückstand in H_2O aufgenommen, mit $CHCl_3$ extrahiert und die Lösung eingedampft. Kristallisation aus Essigester ergab 39,9 g 43, Smp. 98-100°. - MS. (A): 372 ($M^{+\cdot}$, 0), 217 (70), 198 (15), 160 (23), 155 (40), 130 (12), 91 (100), 79 (91).

4.5.3. N-(3-Aminopropyl)-N-methyl-p-toluolsulfonamid (44)
Eine Lösung von 21,6 g 43 und 5,9 g Hydrazinhydrat wurde in 400 ml C_2H_5OH 2,5 Std. unter Rückfluss gekocht, mit 2N HCl auf pH 1-2 eingestellt und nochmals unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde filtriert, das Filtrat eingedampft, der in H_2O aufgenommene Rückstand erneut filtriert, das Filtrat mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Der eingedampfte Extrakt lieferte nach der Kugelrohrdestillation (140-160°/0,005 Torr) 12,4 g 44 als Oel. - MS. (A): 243 ($[M + 1]^+$, 1), 198 (4), 185 (4), 155 (19), 91 (78), 87 (58), 65 (26), 58 (57), 44 (100).

4.5.4. N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-p-toluolsulfonamid (45)
8 g 44 wurden in 6,3 ml Ameisensäure gelöst, mit 8,5 ml 35proz. Formalin versetzt und 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit 6 ml 6N HCl versetzt, eingedampft, der Rückstand in H_2O aufgenommen, mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit $CHCl_3$ extrahiert. Die Kugelrohrdestillation des eingedampften Extraktes lieferte 5,14 g 45, Sdp.: 150-170°/0,01 Torr. - MS. (A): 270 ($M^{+\cdot}$, 0,5), 198 (1), 185 (1), 155 (2), 115 (20), 91 (13), 72 (14), 58 (100).

4.5.5. N,N,N'-Trimethyl-1,3-propandiamin-dihydrochlorid (41·2HCl)
In einem mit getrocknetem N_2 gespülten 3-Halskolben wurde NH_3 zu 2,67 g 45 kondensiert, bis unter Rühren alles gelöst war. Darauf

wurde soviel Na zugegeben, dass in der Lösung während 30 Min. eine schwarzgrüne Farbe erhalten blieb. Nach der Neutralisation mit NH_4Cl wurde das NH_3 mit N_2 abgeblasen, der Rückstand in Benzol aufgenommen, mit wenig CH_3OH versetzt und mit H_2O ausgeschüttelt. Die wässerige Phase wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und eingedampft. Kristallisation aus $CHCl_3/CH_3OH$ und Umkristallisation aus C_2H_5OH ergaben 507 mg reines 41·2HCl; weitere 277 mg waren schwach verunreinigt. Smp.: 207-209°. - IR. (KBr): 3400 (br., HN), 2760, 2730 und 2690 (CH_3N), 2475 (HN^+), 1572. - MS. (A): 116 ($M^{+\cdot}$, 6), 85 (26), 72 (9), 71 (21), 70 (18), 58 (100), 44 (41).

$C_6H_{16}N_2$·2HCl (189,13) Ber. Cl 37,55% Gef. Cl 37,24%

4.5.6. N-Benzoyl-N,N',N'-trimethyl-1,3-propandiamin (30) aus 41

Es wurden 45 mg 41·2HCl in 3 ml ges. methanol. KOH 1 Std. unter Rückfluss gekocht und, wie in Versuch 4.4 beschrieben, weiterbehandelt. Das Rohprodukt (35 mg) ergab nach Chromatographie an Alox ($CHCl_3$) 32 mg 30. - IR.: Deckungsgleich mit dem Spektrum aus Versuch 4.4. - ^{1}H-NMR.: Das bei 20° gemessene Spektrum war deckungsgleich mit dem von 30 aus Versuch 4.4, aber mit Ausnahme des Aromatensignals bei 7,34 (s) nicht interpretierbar. Aufnahme bei 70°: 7,34 (s, 5 arom. H); 3,33 (br. t, J ≈ 6, 2 H-C(1)); 2,98 (s, CH_3N); 2,3-2,1 (m, mit s bei 2,14, 2 H-C(3) und 2 CH_3N'); 1,77 (m, 2 H-C(2)). - MS.: Uebereinstimmend mit Spektrum aus Versuch 4.4.

4.6. Hofmann-Abbau des tert. Amins 28

Einige mg 28 wurden in CH_3OH/CH_3I gelöst. Nach 12 Std. bei 20° wurde zur Trockne eingedampft und über Amberlite IRA-400 (Cl^--Form) ins Chlorid umgewandelt, das in einer 0,5N $(CH_3)_3COK/(CH_3)_3COH$-Lösung 1 Std. unter Rückfluss gekocht wurde. Der Rückstand aus der neutralisierten Lösung ergab bei der Chromatographie an Kieselgel (NH_3-ges. $CHCl_3/CH_3OH$ 9:1) das im DC. von 28 verschiedene Hauptprodukt 31. 31 liess sich nicht mehr quaternärisieren (12 Std. Rückfluss mit CH_3OH/CH_3I). - MS. (A):

432 ($M^{+\cdot}$, 4), 391 (32), 362 (5), 305 (100), 278 (15), 277 (10), 249 (18), 235 (14), 221 (13), 206 (12), 205 (12), 189 (13), 178 (25), 165 (11), 152 (14), 135 (20), 128 (24), 121 (28).

5. Charakterisierung von N(6),N(10)-Diacetyl-O(34)-methyl-aphelandrin (6) (s. Schema 7)

5.1. N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-O(34)-methyl-aphelandrin (32)

Die Lösung von 800 mg 6 in 12 ml abs. Pyridin wurde mit 4 ml Benzoylchlorid versetzt und in geschlossenem Kolben unter Ar 2 Std. bei 55° gerührt, anschliessend i.HV. eingedampft und noch 3mal mit $CHCl_3/CH_3OH$ 1:1 i.HV. eingedampft. Aus dem Rückstand wurden nach Chromatographie an Kieselgelplatten mit $CHCl_3/CH_3OH$ 12:1 798 mg 32 als farbloser, geschäumter Lack erhalten. - KIP. + $Ce(SO_4)_2$-Reagens: rotbraun. - UV.: max. 227 (4,59); inflex. 272 (3,90), 277 (3,88), 288 (3,76). - CD. (c = 0,2704): 222 (- 28), 232 (0), 243 (+ 41), 259 S (+ 13), 286 S (+ 2,2), 306 (0), 313 (- 0,2), 325 (10). - $[\alpha]_D = 30\pm1°$ (c = 2,860, $CHCl_3$). - IR.: 1710 (sek. Amid), 1638 (Amid), 1513, 1493. - ^{1}H-NMR.: 7,8-6,65 (m, ca. 12 arom. H); 6,24 (d, J = 8, H-C(17)); 5,33 (br. m, H-C(11)); 4,59 und 4,50 (2 überlappende d, J = 8 und ≈ 8, H-C(18)); 4,35-2,5 (m, darin bei 3,72 s, CH_3O); 2,3-1,0 (m, darin bei 2,22, 2,04 und 1,98 3s, 2 CH_3CON). Entkopplungen: 4,59 → 6,30 (s); 6,30 → 4,59 (s) und 4,50 (s). - MS. (B, 210°): 694 ($M^{+\cdot}$, 0,5), 651 (0,5), 590 (1), 572 (2), 548 (1), 547 (2), 530 (1), 529 (2), 389 (4), 371 (3), 318 (18), 305 (17), 242 (14), 231 (10), 213 (10), 191 (39), 162 (44), 157 (14), 122 (48), 110 (10), 105 (100), 100 (30), 98 (15), 84 (25), 77 (46), 70 (14).

5.2. N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-hydroxy-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-aphelandrin (33)

Die Lösung von 770 mg 32 in 100 ml 1N NaOH wurde 24 Std. bei 20° stark gerührt, anschliessend mit konz. Salzsäure angesäuert, mit $CHCl_3$ extrahiert, die organische Phase i.V. eingedampft und i.HV.

getrocknet. Der schwach gelbe Lack ergab bei der Chromatographie an Kieselgel in $CHCl_3/CH_3OH$ 7:2 zwei Fraktionen. Die rascher wandernde Zone lieferte 387 mg des Amids 6 in verunreinigter Form [18], die langsamer wandernde 210 mg der Säure 33 (farbloser Lack). - $[\alpha]_D$ = + 23±3° (c = 1,70). - IR.: 3340 br. und 3070 (HN, HO), 1708 (Säurecarbonyl), 1633 (Amid) - MS.: Auch mit FD.-Technik (und Alkalimetallsalzanlagerung) konnten keine Spektren von unzersetztem 33 erhalten werden.

5.3. N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-methoxy-O(16),O(34)-dimethyl-16,17,23,24-tetrahydro-16,17-seco-23,24-seco-aphelandrin (34)

Die Hydrierung von 70 mg 33 wurde ähnlich vorgenommen wie im Kap. 3.3 beschrieben. Die über Celite filtrierte Lösung wurde i.HV. eingedampft, der Rückstand in CH_3OH gelöst und mit einem Ueberschuss an Diazomethan (in Aether) versetzt. Nach 4 Std. wurde eingedampft und an Kieselgel ($CHCl_3/CH_3OH$ 6:1) chromatographiert. Ausbeute: 46 mg 34. - KIP.: weinrot. - IR.: 3400 (br. HN), 1735 (Estercarbonyl), 1635 (Amid), 1582, 1512, 1490. - MS. (B, 225°): 742 ($M^{+\cdot}$, 0,1), 699 (0,2), 667 (0,2), 590 (0,3), 563 (2), 561 (1,5), 547 (1), 438 (1), 398 (3), 336 (24), 318 (12), 305 (10), 278 (10), 256 (13), 242 (14), 231 (10), 213 (14), 205 (16), 191 (63), 189 (20), 162 (75), 157 (16), 148 (11), 143 (11), 135 (15), 134 (15), 129 (14), 121 (100), 105 (94), 100 (50), 98 (19), 84 (39), 77 (35), 70 (24).

---

18) Das bei der Hydrolyse von 32 zurückgewonnene chromatographisch einheitliche Amid (6) zeigt ein identisches IR.- und sehr ähnliche ^{1}H-NMR.- und Massen-Spektren wie die in Kap. 1.2.4 erhaltene Verbindung 6. Die $[\alpha]_D$-Werte der aus verschiedenen Versuchen stammenden Derivate weisen signifikante Abweichungen auf, die auf eine teilweise Isomerisierung von 6 durch länger dauernde Behandlung mit Base zurückzuführen sind (vgl. Teil II).

5.4. N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-methoxy-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-aphelandrin (35)

Die Lösung von 90 mg 33 in 5 ml abs. CH_3OH wurde mit 0,5 ml ges. methanol. Salzsäure versetzt, 1 Std. bei 20° stehengelassen, dann i.HV. eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelplatte durch mehrfaches Entwickeln mit $CHCl_3/CH_3OH$ 10:1 aufgetrennt: 73 mg farbloser, geschäumter Lack (35). - KIP.: rotviolett. - UV.: max. 208 (4,55), 226 (4,51), 276 S (3,62), 281 (3,70); inflex.287 (3,57); min.218 (4,49), 259 (3,44). - CD. (c = 0,332): 218 (0), 222 (- 2,5), 225 (0), 236 (+ 30), 251 S (+ 3,9), 273 (0), 277 (- 0,5), 280 (- 0,1), 283 (- 0,8), 285 (0), 295 (+ 1), 308 S (+ 0,15), 353 (0). - $[\alpha]_D$ = + 71±2° (c = 1,540, $CHCl_3$). - IR.: 3380 (br., HN), 1740 (Estercarbonyl), 1642 (Amid), 1586, 1520, 1493. - ^{1}H-NMR. [19]: 8,0-6,7 (m, arom. H); 6,23 (d, J = 6), 6,16 (d, J = 6) und 5,85 (d, J = 10), Signale für H-C(17); 5,44 (br. t, J = 7, H-C(11)); 4,68 (d, J = 10) und 4,47 (d, J = 6), Signale für H-C(18); 4,0-2,5 (m, darin 5s bei 3,83, 3,77, 3,74, 3,66 und 3,64, 2 CH_3O); 2,36 (br. s, ca. 1 H, H-N); 2,2-1,1 (m, darin 5s bei 2,10, 2,04, 2,01, 1,98 und 1,95, 2 CH_3CON). - MS. (B, 250°): 726 ($M^{+\cdot}$, 0,5), 698 (0,5), 683 (0,5), 651 (0,8), 390 (3, $C_{21}H_{34}N_4O_3$), 350 (1), 347 (1), 337 (23), 336 (100, $C_{20}H_{16}O_5$), 318 (15, $C_{18}H_{28}N_3O_2$), 308 (6), 305 (24, ca. 45% $C_{17}H_{27}N_3O_2$, ca. 55% $C_{19}H_{13}O_4$), 293 (18, $C_{18}H_{13}O_4$), 249 (10, $C_{17}H_{13}O_2$), 242 (13, $C_{12}H_{24}N_3O_2$), 191 (38, $C_{11}H_{15}N_2O$), 178 (10), 162 (35, $C_{10}H_{12}NO$), 157 (10), 121 (35, C_8H_9O), 107 (10), 105 (41, C_7H_5O), 100 (24), 98 (10), 84 (22), 77 (15), 70 (10).

---

19) Die erreichbare Auflösung dieser Spektren war beschränkt und liess sich durch Erhöhung der Temperatur auf 65° nur unwesentlich steigern. Beobachtungen an strukturell ähnlichen Verbindungen [2] und Stereomodellbetrachtungen legen nahe, dieses Verhalten der Substanz auf das Vorliegen mehrerer, relativ stabiler Konformeren zurückzuführen (vgl. Fussnote 6).

5.5. N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-trideuteriomethoxy-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-aphelandrin (d_3-35)

Die Veresterung von 33 mit CD_3OH/HCl wurde entsprechend Versuch 5.4 durchgeführt. Ausbeute: 6,5 mg d_3-35 aus 8 mg 33. - MS. (B, 230°): 729 ($M^{+\cdot}$, 0,5), 701 (0,5), 686 (0,5), 651 (0,5), 396 (3), 390 (1), 340 (17), 339 (100), 318 (4), 311 (5), 305 (11), 296 (15), 278 (4), 268 (4), 249 (7), 242 (4), 206 (5), 205 (5), 191 (11), 178 (6), 162 (19), 136 (5), 121 (21), 105 (20), 100 (10), 98 (5), 84 (8), 77 (10), 70 (5).

5.6. N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-desoxo-24-hydroxy-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-aphelandrin (36)

Die Lösung von 75 mg 35 in 6 ml THF wurde mit überschüssigem $LiBH_4$ 3,5 Std. bei 20° unter Ar gerührt. Nach Zugabe von 8 ml H_2O wurde die Lösung i.V. auf die Hälfte eingeengt, mit ca. 6 ml 1N HCl versetzt und erschöpfend mit $CHCl_3$ ausgezogen. Nach Eindampfen der $CHCl_3$-Phase ergab die Chromatographie des Rückstands an Kieselgel ($CHCl_3$/CH_3OH 6:1; 2mal entwickelt) 21 mg 36 als farblosen, geschäumten Lack. - KIP.: schwach rosa. - UV.: max. 228 (4,46), 282 (3,63); inflex. 276 (3,60), 288 (3,52); min. 260 (3,40). - CD. (c = 0,380): 217 (0), 221 (- 2,9), 240 (0), 249 (+ 31), 270 (0), 278 (- 0,4), 285 (0), 292 S (+ 0,7), 296 (+ 1,0), 310 (0). - $[\alpha]_D$ = + 43±2° (c = 1,760, $CHCl_3$). - IR.: 3400 (br., HN, HO), 1640 (Amid), 1587, 1520, 1493. - ^{1}H-NMR.[19]: 8,2-6,75 (m, arom. H); 6,36 (d, J = 4); 6,25 (d, J ≈ 5); 5,93 (d, J = 10); Signale für H-C(17); 5,18 (br. m, H-C(11)); 4,71 (d, J = 10) und 4,52 (d, J = 4), Signale für H-C(18); 4,4-2,6 (m, darin 2s bei 3,91 und 3,82, 1 CH_3O); 2,5-1,1 (m, darin 4s bei 2,37, 2,28, 2,23 und 2,08 2 CH_3CON). - MS. (B, 250°): 698 ($M^{+\cdot}$, 0,5), 655 (1), 653 (< 0,5), 638 (1), 637 (1,5), 626 (0,5), 625 (0,5), 612 (1), 611 (2, $C_{36}H_{43}N_4O_5$), 318 (11, $C_{18}H_{28}N_3O_2$), 308 (5, $C_{17}H_{14}N_3O_3$), 305 (8, $C_{17}H_{27}N_3O_2$), 292 (4, $C_{17}H_{14}N_3O_2$), 278 (16, $C_{18}H_{14}O_3$), 256 (5), 242 (10, $C_{12}H_{24}N_3O_2$), 235 (8), 231 (9), 228 (5), 219 (5), 213 (7), 192 (5), 191 (36, $C_{11}H_{15}N_2O$), 175 (8), 169 (7), 163 (10), 162 (70, $C_{10}H_{12}NO$), 157 (12, $C_8H_{17}N_2O$), 148 (18), 135 (20), 134 (20), 122

(14), 121 (100, C_8H_9O), 105 (87), 100 (30), 98 (13), 84 (24), 77 (39), 70 (14).

5.7. N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-desoxo-24,24-dideuterio-24-hydroxy-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-aphelandrin (d_2-36)

Die Reduktion von 11 mg 35 mit $LiBD_4$ analog 5.6 lieferte 6 mg d_2-36. - MS. (B, 250°): 700 ($M^{+\cdot}$, 1), 657 (1), 640 (1), 625 (<1), 612 (1), 611 (3), 508 (1), 466 (2), 390 (2), 347 (3), 332 (3), 318 (17), 305 (15), 278 (10), 256 (7), 242 (15), 231 (16), 191 (60), 189 (18), 175 (11), 169 (10), 163 (13), 162 (80), 157 (12), 148 (20), 143 (10), 135 (20), 134 (19), 129 (14), 122 (18), 121 (79), 105 (100), 100 (34), 98 (20), 84 (38), 77 (47), 70 (26).

5.8. 24-Acetoxy-N(6),N(10)-diacetyl-N(23)-benzoyl-24-desoxo-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-aphelandrin (37)

Behandlung von 4 mg 36 mit Acetanhydrid/Pyridin, Eindampfen i.HV. und Chromatographie an Kieselgel ($CHCl_3/CH_3OH$ 5:1) ergaben 3,2 mg eines farblosen Lacks (37). - KIP.: weinrot. - IR.: 3400 (br., HN), 1737 (Estercarbonyl), 1637 (Amid), 1583, 1518, 1490. - MS. (B, 225°): 741 (3), 740 ($M^{+\cdot}$, 5), 726 (3), 712 (2), 698 (3), 697 (7), 653 (2), 640 (9), 639 (21), 638 (6), 637 (11), 625 (2), 611 (2), 412 (18), 397 (18), 389 (27), 371 (18), 336 (17), 292 (22), 278 (16), 268 (20), 265 (18), 264 (21), 263 (15), 256 (21), 242 (16), 235 (15), 231 (17), 213 (18), 205 (16), 191 (40), 169 (30), 162 (64), 157 (22), 151 (31), 149 (22), 135 (26), 129 (20), 121 (53), 110 (25), 109 (27), 105 (100), 100 (40), 98 (30), 97 (30), 95 (30), 84 (43), 83 (33), 81 (30), 77 (36), 71 (30), 70 (27).

5.9. 24-Trideuterioacetoxy-N(6),N(10)-diacetyl-N(23)-benzoyl-24-desoxo-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-aphelandrin (d_3-37)

Die Behandlung von 2 mg 36 mit d_6-Acetanhydrid analog Versuch 5.8 ergab 1,8 mg d_3-37. - MS. (B, 240°): 744 (2), 743 ($M^{+\cdot}$, 3), 715 (1), 702 (1), 701 (2), 700 (3), 699 (1), 653 (<1), 638 (2), 637 (3), 611 (1), 389 (4), 318 (14), 305 (12), 256 (6), 242 (12), 231 (10), 213 (6), 191 (40), 162 (56), 157 (10), 105 (100).

C. LITERATURVERZEICHNIS

[1] P. Dätwyler, H. Bosshardt, H.O. Bernhard & M. Hesse, Helv. 61, 2646 (1978).

[2] H.O. Bernhard, I. Kompiš, S. Johne, D. Gröger, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 56, 1266 (1973).

[3] H. Bosshardt, A. Guggisberg, S. Johne, H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, Pharm. Acta Helv. 51, 371 (1976).

[4] P. Dätwyler, H. Bosshardt & M. Hesse, unveröffentlichte Versuche.

[5] a) M. Païs, R. Sarfati, F.-X. Jarreau & R. Goutarel, Tetrahedron 29, 1001 (1973); b) M. Païs, R. Sarfati & F.-X. Jarreau, Bull. Soc. chim. France 1973, 331.

[6] K. Wiesner, D.M. MacDonald, C. Bankiewicz & D.E. Orr, Canad. J. Chemistry 46, 1881 (1968).

[7] D.C. Wasshausen, "The Genus Aphelandra", Smithonian Contributions to Botany, Nr. 18, Smithonian Institution Press, Washington 1975.

[8] H. Bosshardt, A. Guggisberg, S. Johne & M. Hesse, Pharm. Acta Helv. 53, 355 (1978).

[9] E. Schmid, G. Fráter, H.-J. Hansen & H. Schmid, Helv. 55, 1625 (1972).

[10] A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, Ch. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 61, 1039 (1978).

[11] A. Guggisberg, R.W. Gray & M. Hesse, Helv. 60, 112 (1977).

[12] A. Stoessl, Canad. J. Chemistry 45, 1745 (1967).

[13] E. Schöpp & M. Hesse, Helv. 56, 124 (1973).

[14] H. Bosshardt & M. Hesse, Angew. Chem. 86, 256 (1974).

[15] H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 53, 1355 (1970).

[16] A. Guggisberg, M.M. Badawi, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 57, 414 (1974).

[17] C. Poupat, H.-P. Husson, B.D. Das, P. Bladon & P. Potier, Tetrahedron 28, 3103 (1972).

[18] H. Appel & H. Achenbach, Tetrahedron Letters 1966, 5789.

[19] M. Hesse & H.O. Bernhard, "Fortschritte der Massenspektrometrie", Vol. 3 "Alkaloide", Verlag Chemie, Weinheim 1975.

[20] F. Roessler, D. Ganzinger, S. Johne, E. Schöpp & M. Hesse, Helv. 61, 1200 (1978).

[21] H. Bosshardt, Dissertation Univ. Zürich 1976.

[22] a) U. Vögeli & W.v. Philipsborn, Org. magn. Res. 7, 617 (1975); K.M. Crecely, R.W. Crecely & J.H. Goldstein, J. mol. Spectr. 37, 252 (1971).

ZWEITER TEIL

Die absoluten Konfigurationen der Spermin-Alkaloide O-Methyl-orantin und Aphelandrin [1]

A. THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

(-)-O-Methyl-orantin (1) wurde erstmals aus Chaenorhinum minus (L.) WILLK. et LGE. und Ch. villosum (L.) WILLK. et LGE. (Scrophulariaceae) isoliert [2, 3]. In beiden Pflanzen stellt diese Base das Hauptalkaloid dar. Hauptalkaloid anderer Chaenorhinum-Arten ist das Spermin-Alkaloid (+)-Chaenorhin [2, 4, 5]. - Bei Untersuchungen der Gattung Aphelandra (Acanthaceae) wurde aus A. sinclairiana NEES als Nebenalkaloid ebenfalls (-)-O-Methyl-orantin (1) isoliert [6]. Hauptalkaloid aller überprüfter Aphelandra-Arten ist (+)-Aphelandrin (2), über dessen Konstitution in Teil I berichtet wird, vgl. [7]. Die Gerüste der drei genannten Alkaloide 1, 2 und Chaenorhin sind aus den gleichen Teilstücken (2 Mol Zimtsäure, 1 Mol Spermin) aufgebaut; 1 besitzt das gleiche Skelett wie 2, was durch Isomerisierungs- und Abbaureaktionen sowie spektroskopische Untersuchungen bewiesen wurde. Im Folgenden wird über die Strukturableitung von 1 berichtet.

2. Charakterisierung von (-)-O-Methyl-orantin (1)

O-Methyl-orantin (1, $C_{29}H_{38}N_4O_4$, M = 506; Smp. ab 167° Zersetzung, farblose Kristalle aus Benzol; $[\alpha]_D = -84\pm2°$ ($CHCl_3$/CH_3OH)) besitzt ein UV.-Spektrum (C_2H_5OH) mit λmax. 229 nm (log ε = 4,19), 275 Schulter (3,48), 280 (3,54) und 288 Schulter (3,37); in äthanol. NaOH oder wässriger HCl treten keine

signifikanten Veränderungen auf. Das UV.-Spektrum von 1 ist demjenigen von Aphelandrin (2) sehr ähnlich. Im IR.-Spektrum von 1 (KBr) werden Absorptionen für HN-, N-substituierte Amid- und aromatische Gruppen registriert. Ein negativer Fluram-Test (vgl. [8]) schliesst die Anwesenheit primärer Aminogruppen in 1 aus. - Das ^{1}H-NMR.-Spektrum (360 MHz, $CDCl_3$) von 1 enthält u.a. zwei d (J = 8,5 Hz) bei 7,48 und 6,89 ppm für einen 1,4-disubstituierten sowie ein s bei 7,31 ppm und zwei d (J = 7,8 Hz) bei 7,00 und 6,73 ppm für einen 1,2,4-trisubstituierten Aromaten. Ein s bei 3,81 ppm stammt von einer arom. Methoxylgruppe. - Das ^{13}C-NMR.-Spektrum (25 MHz, $CDCl_3$) von 1 enthält 26 Signale, die sich gut den 29 Kohlenstoffatomen zuordnen lassen. Neben zwei Carbonyl-C-Atomen absorbieren 12 aromatische C-Atome. Davon sind zwei sauerstoff- und drei kohlenstoffsubstituiert. Je zwei Absorptionen des 1,4-disubstituierten Aromaten fallen zusammen (AA'BB'-System). Das sauerstoffsubstituierte sp^3-C-Atom 17 erscheint im Spektrum bei 87,7 ppm. Zwischen 59,8 und 26,7 ppm treten 13 Signale für 14 sp^3-C-Atome auf (zwei Absorptionen fallen zusammen). - Für weitergehende Interpretationen der NMR.-Spektren vgl. exper. Teil.

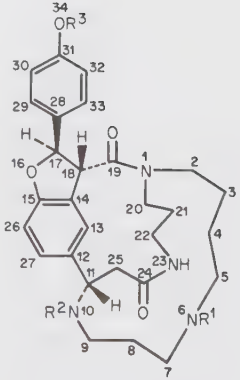
Aus den IR.- und NMR.-Spektren von Aphelandrin (2) [1] lassen sich die gleichen Strukturelemente nachweisen. Die ^{13}C-NMR.-Spektren der Verbindungen 1 und 2 sind ähnlich. (Für Absorptionen sich entsprechender C-Atome treten Abweichungen zwischen 0,1 und 2,9 ppm auf.)

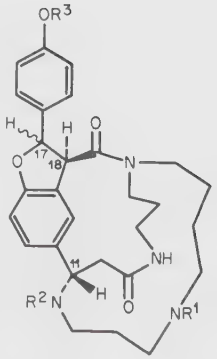
Die Umsetzung von 1 mit Acetanhydrid/Pyridin ergab N,N'-Diacetyl-O-methyl-orantin (3, M = 590), in dessen IR.-Spektrum (KBr) eine Verbreiterung der intensiven Amidbande bei 1630 cm^{-1} auftritt.

---

1) Für physikalische Daten von Aphelandrin (2) und dessen Derivaten vgl. Teil I.

Schema 1





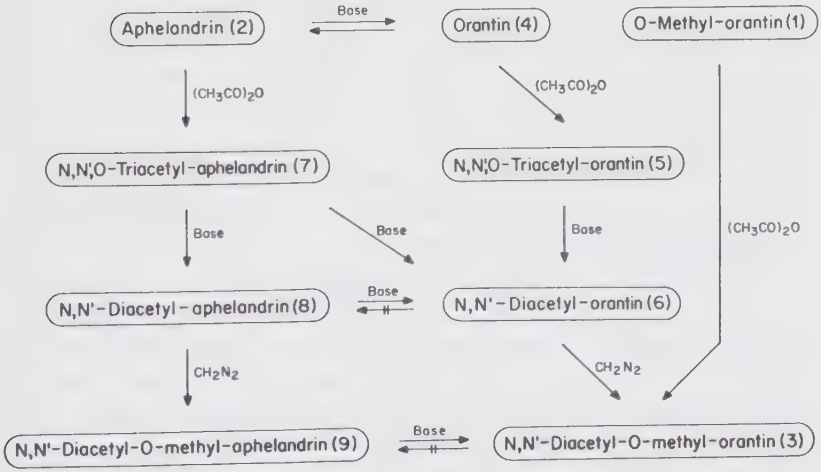
1 $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = CH_3$, O-Methyl-orantin
4 $R^1 = R^2 = R^3 = H$, Orantin
3 $R^1 = R^2 = CH_3CO$, $R^3 = CH_3$
5 $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3CO$
6 $R^1 = R^2 = CH_3CO$, $R^3 = H$

2 $R^1 = R^2 = R^3 = H$, Aphelandrin
7 $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3CO$
8 $R^1 = R^2 = CH_3CO$, $R^3 = H$
9 $R^1 = R^2 = CH_3CO$, $R^3 = CH_3$

3. Isomerisierungsreaktionen an Aphelandrin (2), Orantin (4) und deren Derivaten

Die Behandlung von Aphelandrin (2) mit Basen, z.B. mit Natriummethanolat-Lösung (Bombenrohr 1 Std./110°), ergab neben unverändertem Ausgangsmaterial 2 die isomere Verbindung Orantin [2] (4, M = 492) im Verhältnis von ca. 5:4. Diese Isomerisierung ist reversibel: wurde reines Orantin (4) obigen Reaktionsbedingungen ausgesetzt, so entstand das gleiche Reaktionsgemisch aus 2 und 4 (DC.-Vergleich). Die UV.-Spektren von 2 und 4 sind sehr ähnlich.

Schema 2



2) Orantin (4) wurde im Gegensatz zu Aphelandrin (2) und O-Methylorantin (1) bisher nicht aus Pflanzen der Gattungen Aphelandra und Chaenorhinum isoliert. Zum natürlichen Vorkommen von Orantin (4) vgl. Kap. 5 und [11].

Charakteristische Unterschiede in den IR.-Spektren (KBr) sind nicht vorhanden. Die Massenspektren von 2 und 4 sind unter Berücksichtigung der Reproduzierbarkeit von Spektren derartiger Verbindungen - die auftretenden rel. Pik-Intensitäten sind stark von den Aufnahmebedingungen abhängig - als gleich anzusehen. - Die ^{13}C-NMR.-Spektren beider Verbindungen zeigen nur sehr kleine Abweichungen in den chemischen Verschiebungen. Deutliche Unterschiede hingegen treten in den ^{1}H-NMR.-Spektren und vor allem in den chiroptischen Eigenschaften der Verbindungen 2 und 4 auf (vgl. Kap. 5 und exper. Teil).

Orantin (4) zeigt das gleiche chemische Verhalten wie Aphelandrin (2), vgl. Teil I. - 4 wurde mit Acetanhydrid/Pyridin in die N,N',O-Triacetylverbindung 5 (M = 618) umgewandelt, die durch partielle Hydrolyse in N,N'-Diacetyl-orantin (6, M = 576) überführt wurde. Methylierung von 6 mit CH_2N_2 ergab N,N'-Diacetyl-O-methyl-orantin (3, M = 590). Dieses durch Isomerisierung aus Aphelandrin (2) erhaltene Orantinderivat war identisch mit dem aus dem natürlichen O-Methyl-orantin durch Acetylierung erhaltenen N,N'-Diacetyl-O-methyl-orantin (3), vgl. Schema 2. (Beide Präparate zeigen gleiches Verhalten im DC., gleiche UV.-, CD.-, IR.-, ^{1}H-NMR.-Spektren sowie gleiche $[\alpha]_D$-Werte und Farbreaktionen. Die Massenspektren sind im Rahmen ihrer Reproduzierbarkeit gleich.) Die UV.-, IR.- und Massen-Spektren der Orantinderivate 3, 5 und 6 unterscheiden sich kaum von denjenigen der entsprechenden Aphelandrinderivate 7, 8 und 9, Schema 1. In den ^{1}H-NMR.-Spektren treten signifikante kleine Signalverschiebungen (0,1-0,4 ppm) auf. CD.-Spektren und $[\alpha]_D$-Werte dieser Verbindungspaare sind jedoch stark verschieden (vgl. Kap. 5 und exper. Teil).

Unter basischen Reaktionsbedingungen lassen sich die drei Aphelandrinderivate 7, 8 und 9 ebenfalls isomerisieren. Der Umsatz von 7 in 0,05N methanol. Natriummethanolat-Lösung (48 Std./40°) führte unter partieller Hydrolyse quantitativ zum N,N'-Diacetyl-orantin (6). Analog wurde 6 auch aus 8 gebildet. In Gegenwart von Base liess sich auch das Aphelandrinderivat 9 in 3 überführen. Die Isomerisierungsreaktionen dieser drei Derivate sind

im Gegensatz zum Aphelandrin/Orantin-Gleichgewicht nicht reversibel (vgl. exper. Teil).

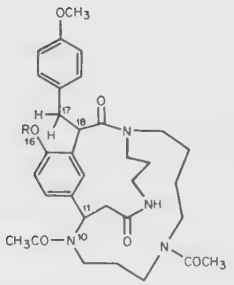
Zur Beantwortung der Frage nach der Natur der Isomerisierung - durch Umamidierungsreaktionen verursachte Konstitutionsisomerie [8, 9] oder durch Epimerisierung von ein oder zwei Zentren bedingte Diastereoisomerie - wurden noch zusätzliche Untersuchungen ausgeführt (vgl. Kap. 4).

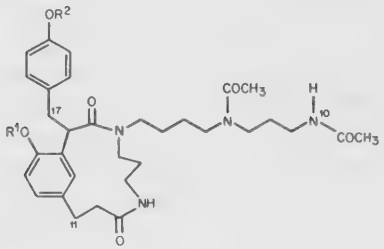
4. Abbaureaktionen an O-Methyl-orantin (1) [3]

N,N'-Diacetyl-O-methyl-orantin (3) liess sich katalytisch unter Spaltung der benzylisch aktivierten Bindung O(16)-C(17) zum seco-Derivat 10 (M = 592) hydrogenolysieren (Schema 3). Acetylierung der entstandenen phenolischen Hydroxylgruppe führte zu 11 (M = 634; IR.: 1760 cm^{-1}, Phenoxy-carbonyl). Methylierung von 10 mit CH_2N_2 ergab 12 (M = 606). Der Einbau eines Wasserstoffatoms an C(17) bei dieser Ringöffnung liess sich auch im ^{1}H-NMR. nachweisen: Im Spektrum von 3 erscheint für H-C(18) ein d (J = 9,5 Hz) bei 4,49 ppm, das bei der seco-Verbindung 12 in ein d x d (J = 13 und 7 Hz) bei 4,21 ppm aufgespalten wird (vgl. exper. Teil).
Hydrogenolyse von O-Methyl-orantin (1) unter energischeren Bedingungen ergab unter Spaltung der beiden benzylisch aktivierten Bindungen O(16)-C(17) sowie N(10)-C(11) ein Produkt, das nach Acetylierung in 51proz. Ausbeute zum Triacetylderivat 13 (M = 636) führte. Durch partielle Hydrolyse wurde aus 13 unter Freisetzung einer phenolischen Hydroxylgruppe die Diacetylverbindung 14 (M = 594) gebildet, welche mit CH_2N_2 15 (M = 608) lieferte.

3) Die im folgenden dargestellten Abbaureaktionen an O-Methyl-orantin (1) wurden bereits an Aphelandrin (2) ausgeführt; bezüglich genauerer Angaben vgl. Teil I.

Schema 3





10	R = H	13	R^1= CH_3CO, R^2= CH_3
11	R = CH_3CO	14	R^1= H, R^2= CH_3
12	R = CH_3	15	R^1= R^2 = CH_3
21	R = CH_3 a)	16	R^1= R^2= CH_3CO a)

a) Aphelandrinderivat

Das Massenspektrum von 13 ist im Gegensatz zu denjenigen der anderen Orantinderivate stark gegliedert und erlaubt damit strukturanalytisch wichtige Rückschlüsse, vgl. [10]. Es entspricht damit vollständig dem Spektrum von N,N',O,O'-Tetraacetyl-10,11,16,17-tetrahydro-10,11-seco-16,17-seco-aphelandrin (16, M = 664), vgl. Teil I. Alle den Chromophorteil enthaltenden Fragmentionen sind im MS. von 13 um -28 u verschoben, was in Uebereinstimmung mit der unterschiedlichen Substitution beider Verbindungen an O(34) steht (in 13: CH_3, in 16: $COCH_3$). Diejenigen Signale, die im wesentlichen die Sperminkomponente (teilweise ergänzt durch Chromophorbruchstücke) enthalten, sind in den Spektren der Verbindungen 13 und 16 identisch (vgl. Teil I und exper. Teil).

Daraus kann geschlossen werden, dass sowohl das Chromophorgerüst wie die Sperminseitenkette[3] in der Orantinverbindung 13 und im Aphelandrinderivat 16 gleich sind. Uebereinstimmend da-

mit findet man für 13 und 16 mit Ausnahme der durch unterschiedliche Substitution hervorgerufenen Methylsignale gleiche ^{1}H-NMR.-Spektren.

Orantin besitzt also wie Aphelandrin eine Benzamino-Teilstruktur, in der das sek. Benzylamin als ein Ende des Spermins durch drei Methylengruppen vom anderen sek. Amin getrennt ist. - In Analogie zum Abbau an N,N'-Diacetyl-O-methyl-aphelandrin (9) wurde N,N'-Diacetyl-O-methyl-orantin (3) mit Benzoylchlorid/Pyridin ins sek. Amid 17 überführt, welches bei der basenkatalysierten Hydrolyse neben Ausgangsmaterial 3 (63%) durch Oeffnung eines Lactamringes die Säure 18 (23%) ergab (vgl. Schema 4). 18 wurde mit CH_3OH/HCl zu 19 (M = 726) verestert und anschliessend mit $LiBH_4$ zum Alkohol 20 (M = 698) reduziert.

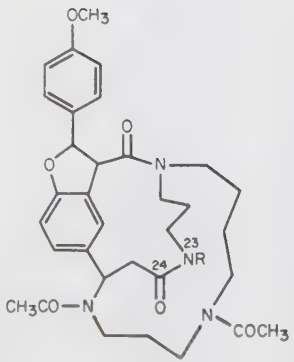
Die chemische Verschiebung und die Multiplizität der Signale von H-C(18) in den ^{1}H-NMR.-Spektren von 19 und 20 sind nahezu gleich (vgl. exper. Teil), woraus hervorgeht, dass beim Uebergang von 17 in 18 die N(23)-C(24)- und nicht die N(1)-C(19)-Bindung geöffnet wurde. Zum gleichen Resultat führt die Analyse des Massenspektrums von 20 (Verlust des Hydroxy-äthyl-Restes durch α-Spaltung zu N(10): m/z 653, 611; vgl. Teil I).

Aus dem gleichen Verlauf sich entsprechender Abbaureaktionen (Hydrogenolyse, Hydrolyse des N-monosubstituierten Amides) kann der Schluss gezogen werden, dass die Ringgerüste von Aphelandrin (2) und O-Methyl-orantin (1) gleich sind. Die Unterschiede müssen in der Konfiguration der drei chiralen Zentren gesucht werden.

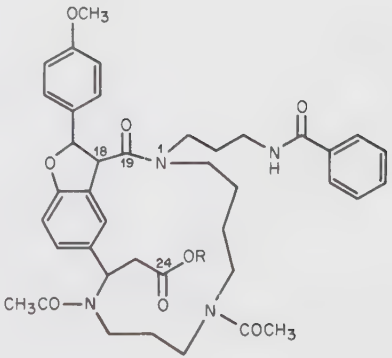
5. Untersuchungen zur Bestimmung der absoluten Konfigurationen von O-Methyl-orantin (1) und Aphelandrin (2)

Das in Aphelandrin (2) und Orantin (4) auftretende Alkaloidgerüst enthält 3 asymmetrische Zentren an C(11, 17 und 18). Diese bleiben auch in einigen Derivaten, für Orantin (4) z.B. in 1, 3, 5, 6, 19 und 20 (Schemen 1 und 3) erhalten. Alle diese Oran-

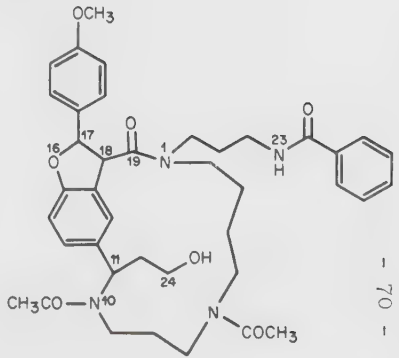
Schema 4



NaOH/H2O
20°



LiBH4
THF, 20°



3 R = H
17 R = COC_6H_5

18 R = H
19 R = CH_3

20

tinverbindungen besitzen negative $[\alpha]_D$-Werte zwischen - 84 und - 119° sowie ähnliche CD.-Kurven mit stark negativen $\Delta\varepsilon$-Werten zwischen 233 und 237 nm. Für die entsprechenden Aphelandrinderivate [1] werden kleinere positive $[\alpha]_D$-Werte zwischen + 33 und + 71° und positive $\Delta\varepsilon$-Werte in den CD.-Spektren bei 235 bis 240 nm beobachtet. Auffallend ist, dass die seco-Verbindungen von Orantin 19 und 20 sowie die entsprechenden Aphelandrinderivate sich gut in die Reihe der nicht ringgeöffneten Substanzen einordnen. Offensichtlich ist der Einfluss der gespannten relativ starren Ringe auf die chiroptischen Eigenschaften dieses Gerüstes klein; Ringöffnung ergibt so nur unwesentliche Veränderungen in den CD.-Kurven.

Durch Hydrogenolyse des Benzyläthers in Aphelandrin (2) und Orantin (4) (vgl. Kap. 4) unter Einbau eines H-Atoms an C(17) wurde die Chiralität dieses Zentrums aufgehoben. Die untersuchten optisch aktiven seco-Derivate 10 und 12 (aus der Orantinreihe) sowie 21 (von Aphelandrin, Schema 3) unterscheiden sich in den CD.-Spektren erwartungsgemäss stark von den eingangs besprochenen drei chirale Zentren enthaltenden Derivaten. Ein Vergleich der chiroptischen Daten von: N,N'-Diacetyl-O,O'-dimethyl-dihydro-seco-orantin (12; $[\alpha]_D$ = + 8°; CD.: $\lambda_{max.}$ 211 nm ($\Delta\varepsilon$ = - 42), 366 nm ($\Delta\varepsilon$ = + 8,4)) und N,N'-Diacetyl-O,O'-dimethyl-dihydro-seco-aphelandrin (21 [1]; $[\alpha]_D$ = - 61°; CD.: $\lambda_{max.}$ 214 nm ($\Delta\varepsilon$ = + 19,2), 231 nm ($\Delta\varepsilon$ = - 18,3), belegt, dass 12 und 21 diastereomer sind.
Für die Konfigurationen von Aphelandrin (2) und Orantin (4) bedeutet dies, dass in den beiden Alkaloiden eines der zwei chiralen Zentren (C(11) oder C(18)) epimer, das andere identisch vorliegt.
In den Tetrahydroderivaten 13, 14, 15 und 16 [1] (Schema 3) ist nur noch C(18) asymmetrisch substituiert. Die strukturierte CD.-Kurve des Orantinderivates 13 ($\lambda_{max.}$ 220 nm ($\Delta\varepsilon$ = + 17,1)) verläuft weitgehend spiegelbildlich zu derjenigen der Aphelandrinverbindung 16 ($\lambda_{max.}$ 220 nm ($\Delta\varepsilon$ = - 20)). Die Drehwerte der zwei Substanzen sind + 90° für 13 und - 118° für 16. Es ist dabei zu beachten, dass 13 und 16 bei gleichem Gerüst an O(34) unterschiedliche Substituenten tragen (CH_3 bei 13, CH_3CO bei

16), was die Abweichungen in den $\Delta\varepsilon$- und $[\alpha]_D$-Werten erklärt. - Die Konfigurationen von Aphelandrin (2) und Orantin (4) sind somit an C(18) epimer und an C(11) gleich; unklar bleibt die Konfigurationsbeziehung an C(17) [4].

Unter Verwendung der Resultate einer kürzlich erschienenen Arbeit von Hikino et al. [11], in der über die Strukturaufklärung von Ephedradin A (22), einem Spermin-Alkaloid isoliert aus den Wurzeln einer Ephedra-Art [5] (Ephedraceae), berichtet wurde, konnte die absolute Konfiguration von O-Methyl-orantin (1) festgelegt werden. Die als Grundlage dienende absolute Konfiguration von Ephedradin A (22) wurde nach chemischen und spektroskopischen Vorarbeiten durch eine Röntgenstrukturanalyse [5] erhalten.
Nach [11] besitzt Ephedradin A (22) die gleiche Konstitution wie die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Alkaloide Aphelandrin (2) und Orantin (4). Der Vergleich der leider nur lückenhaft vorliegenden NMR.-Daten von Ephedradin A (22) mit denjenigen von Aphelandrin (2) und Orantin (4) ergibt eine sehr gute Uebereinstimmung in den ^{1}H-NMR.-Spektren von 4 und 22, vgl. Tabelle [6].

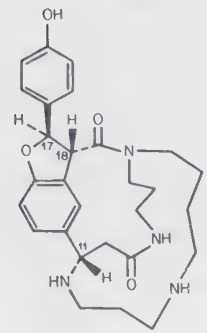
---

4) Die durchgeführten ^{1}H- und ^{13}C-NMR.-Untersuchungen [5] erlaubten bisher keine eindeutigen Aussagen über die relative Konfiguration von H-C(17) und H-C(18) am 5-gliedrigen Ring in Aphelandrin (2). Die in Orantin (4) und O-Methyl-orantin (1) auftretenden grossen Kopplungskonstanten $J_{H\text{-}C(17),\ H\text{-}C(18)}$ von je 11,5 Hz erfordern eine trans-Anordnung der beiden Wasserstoffatome in 4 und 1.

5) Bei [11] handelt es sich um eine vorläufige Mitteilung; genaue Angaben über die untersuchte Pflanze, die Isolierung sowie die Strukturbestimmung, insbesondere die Festlegung der absoluten Konfiguration von 22 liegen nicht vor.

6) Ausgewählte ^{13}C-Absorptionen der drei Alkaloide 2, 4 und 22 wurden ebenfalls verglichen, zeigten aber untereinander keine signifikanten Unterschiede, vgl. exper. Teil und [11].

Schema 5



Ephedradin A (22) [11]
Orantin (4)

Der direkte Vergleich [7] beider Alkaloide in CD.- und UV.-Spektren sowie im DC. beweist die Identität von 4 und 22: Beide Verbindungen zeigen im DC. gleiches Laufverhalten (Alox, $CHCl_3/CH_3OH$ 8:1; Kieselgel $CHCl_3/CH_3OH$/konz. wässr. NH_3 30:10:1) und gleiche Farbreaktionen (KIP./$Ce(SO_4)_2$). Die UV.- und CD.-Spektren der Dihydrochloride 4·2HCl und 22·2HCl [8] sind gleich.

Damit sind die absoluten Konfigurationen von O-Methyl-orantin (1) und, mit Ausnahme des Zentrums C(17) (vgl. Fussnote 4), Aphelandrin (2) festgelegt.

7) Eine kleine Probe Ephedradin A (22) wurde uns in dankenswerter Weise von Prof. H. Hikino, Sendai Japan zur Verfügung gestellt.

8) Ephedradin A-dihydrochlorid (22·2HCl). - UV. (C_2H_5OH/H_2O 5:2): $\lambda_{max.}$ 229 (log ε = 4,33), 282 (3,62); $\lambda_{min.}$ 219 (log ε = 4,27), 252 (2,94). - CD. (C_2H_5OH/H_2O 1:1): $\lambda_{max.}$ 204 ($\Delta\varepsilon$ = 0), 209 (- 26,6), 223 (- 7,4), 235 (- 21,7), 255 (0), 282 (+ 3,88).

Tabelle Chemische Verschiebungen (ppm) und Kopplungskonstanten (Hz) ausgewählter Protonen in ^{1}H-NMR.-Spektren von Aphelandrin (2) [1], Orantin (4) und Ephedradin A (22) [11]

	Aphelandrin (2)	Orantin (4)	Ephedradin A (22)
H-C(13)	7,36	7,25	7,18
H-C(17)	6,27 (d,J=5,9)	6,03 (d,J=11,5)	6,02 (d,J=11,3)
H-C(18)	4,72 (d,J=5,9)	4,62 (d,J=11,5)	4,60 (d,J=11,3)
H-C(26)	6,80	6,79	6,75
H-C(27)	7,07	7,15	7,12
H-C(29/33)	7,22	7,31	7,26
H-C(30/32)	6,82	6,80	6,77

6. Zusammenfassung

Die absolute Konfiguration des aus Chaenorhinum minus (L.) WILLK. et LGE. und Ch. villosum (L.) WILLK. et LGE. isolierten [2] Spermin-Alkaloids O-Methyl-orantin (1) wurde bestimmt.

Die Konstitutionen von O-Methyl-orantin (1) und dem in Teil I beschriebenen Alkaloid Aphelandrin (2) sind mit Ausnahme der zusätzlichen O(34)-Methylgruppe gleich (Schema 1). Diese Festlegung gelang durch Isomerisierungsreaktionen an Aphelandrin (2), Orantin (4) und deren Derivaten (Schema 2), durch Abbau- und Derivatisierungsreaktionen an 1 und 4 (Schemen 3, 4) sowie durch spektroskopische Untersuchungen.

Im Verlaufe der Derivatisierungsreaktionen an 1 und 4 wurde festgestellt, dass durch Isomerisierung aus Aphelandrin hergestelltes Orantin (4) und natürliches O-Methyl-orantin (1) an den drei chiralen Zentren die gleiche Konfiguration aufweisen.

Die gefundene Konstitution von Aphelandrin (2) und Orantin (4) stimmt mit der des kürzlich von Hikino [11] beschriebenen Alka-

loids Ephedradin A (22) überein. Durch UV.-, CD.-, ^{1}H-NMR.- und DC.-Untersuchungen wurde sichergestellt, dass Orantin (4) und Ephedradin A (22; Schema 5) identisch sind. Die durch Röntgenstrukturanalyse bestimmte absolute Konfiguration der chiralen Zentren in 22 gilt damit auch für Orantin (4) und O-Methyl-orantin (1; Schema 1).

Chiroptische Messungen an Hydrogenolyseprodukten von Aphelandrin (2) und Orantin (4) zeigten, dass die Konfigurationen in den Alkaloiden 2 und 4 an C(18) epimer und an C(11) gleich sind. Die Konfiguration an C(17) in 2 wurde nicht festgelegt, vgl. Schema 1.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Bemerkungen

Vgl. Teil I.

1. O-Methyl-orantin (1) aus Chaenorhinum minus (L.) WILLK. et LCE.

Zur Isolierung von 1 vgl. [2].

O-METHYL-ORANTIN (= 17-(p-Methoxyphenyl)-16-oxa-1,6,10,23-tetraaza-tetracyclo[9,8,6,$2^{12,15}$,$0^{14,18}$]heptacosa-12,14,26-trien-19,24-dion) (1): Farblose Kristalle aus Benzol. Smp.: ab 167° Zers. - KIP.: violett. Fluram-Test [8] negativ: d.h. 1 enthält keine prim. Aminogruppen. - UV.: max. 229 (4,19), 247 S (3,00), 253 (2,92), 260 S (3,04), 275 S (3,48), 280 (3,54), 288 S (3,37); min. 251 (2,83), 255 (2,91). In äthanol. NaOH und wässriger HCl: keine signifikanten Veränderungen. - CD. (c = 0,259): 223 (- 7,0), 233 (- 16,4), 245 (0), 275 S (+ 2,70), 282 (+3,32), 289 S (+ 2,11), 302 (0). - $[\alpha]_D$ = - 84±2° (c = 0,880). - IR. (KBr): 3420 (br., HN), 3265 (HN), 1651, 1614 (Amid), 1516, 1487 (Aromat). - ^{1}H-NMR. (360 MHz): 7,48 (d, J = 8,5, H-C(29) und H-C(33)); 7,31 (s, H-C(13)); 7,04 (s, br. H-N); 7,00 (d, J = 7,8, H-C(27)); 6,89 (d, J = 8,5, H-C(30) und H-C(32)); 6,73 (d, J = 7,8, H-C(26)); 6,17 (d, J = 11,5, H-C(17)); 4,38 (d, J = 11,5, H-C(18)); 4,10 (m, H-C(11); 4,5 (m); 3,79 (s, CH_3O); 3,73-3,60, 3,25-3,20, 2,79-2,38, 2,28-1,99 und 1,80-1,37 (5m). - ^{13}C-NMR.: 170,4, 168,8 (2s, C(19 und 24)); 159,5, 158,3 (2s, C(15 und31)); 135,3 (s, C(12)); 131,4 (s, C(28)); 128,8 (d, C(13)); 127,9 (d, 2C, C(29 und 33)); 125,3 (s, C(14)); 121,8 (d, C(27)); 113,8 (d, 2C, C(30 und 32)); 108,9 (d, C(26)); 87,7 (d, C(17)); 59,8 (d, C(11)); 55,2 (q, CH_3O); 53,8 (d, C(18)); 48,8 (t), 47,0 (t, 2C), 45,9, 44,4 (t) und 44,2 (t) (C(2, 5, 7, 9, 20 und 22)); 36,9 (t, C(25)); 29,5, 29,3, 27,3 und 26,7 (4t, C(3, 4, 8 und 21)). - MS. (C, 230°): 517 (3), 506 (M+·, 33, $C_{29}H_{38}N_4O_4$), 463 (39), 449 (3), 435 (5), 419 (12), 405 (5), 394 (13), 391 (20), 378 (7), 365 (8), 352 (7), 336 (6), 321 (4), 307 (5), 292 (9), 279 (12), 265 (16), 252 (18), 237 (21), 223 (16), 214 (8), 169

(24), 155 (19), 141 (11), 135 (12), 127 (14), 121 (15), 113 (16), 110 (14), 98 (62), 84 (100), 70 (40). - FD.-MS.: 507 ([M + H]$^+$).

^{13}C-NMR. von APHELANDRIN (2; $CDCl_3/CD_3OD$ 2:1) [1]: 172,2, 171,2 (2s, C(19 und 24)); 159,0, 157,6 (2s, C(15 und 31)); 135,6 (s, C(12)); 132,0 (s, C(28)); 128,9 (d, C(13)); 127,4 (d, 2C, C(29 und 33)); 125,4 (s, C(14)); 122,4 (d, C(27)); 115,9 (d, 2C, C(30 und 32)); 109,6 d (C(26)); 86,7 (d, C(17)); 60,7 (d, C(11)); 53,7 (d, C(18)); 50,2, 49,4, 48,2, 47,8 und 44,8 (5t, C(2, 5, 7, 9, 20 und 22)), ein Signal ist durch intensive Absorptionen von CD_3OD verdeckt; 39,8 (t, C(25)); 28,8, 26,5, 25,5 und 25,4 (4t, C(3, 4, 8 und 21)).

2. Orantin (4) durch Isomerisierung von Aphelandrin (2)

Eine Lösung von 120 mg 2 und 50 mg Na in 45 ml abs. CH_3OH [9] wurde im entgasten Bombenrohr 1 Std. auf 110° erhitzt [10], anschliessend neutralisiert i.V. eingedampft und an Aloxplatten in $CHCl_3$/CH_3OH 9:1 chromatographiert. Die beiden Hauptzonen wurden mit 0,5N HCl-Lösung ausgewaschen, die erhaltene Lösung neutralisiert, stark eingeengt, mit konz. NH_3 basisch gestellt und mit $CHCl_3$ extrahiert. Neben 39 mg 2 (Rf-Wert ≈ 0,6) wurden 31 mg Orantin (4) (Rf: ≈ 0,3) gefunden [11]. - 4: Smp. (amorph aus Essigester):

9) Es wurden auch Isomerisierungsreaktionen mit anderen Basen (z.B. $NaBH_4$, wässrige NaOH-Lösung) beobachtet.

10) Wurde die basische Lösung statt im Bombenrohr im geschlossenen Kolben 48 Std. auf 60° erhitzt, trat ebenfalls Isomerisierung ein. Die Aufarbeitung und Chromatographie ergab das gleiche Produkt-Verhältnis Aphelandrin (2)/Orantin (4) wie im Versuch 2 in einer auf ca. 70% erhöhten Gesamtausbeute.

11) Die erhaltenen Ausbeuten an 2 und 4 entsprechen dem Gleichgewichtsgemisch der Isomerisierungsreaktion. Dass Aphelandrin (2) und Orantin (4) gegenseitig ineinander überführt werden können, zeigte folgender Versuch: In 2 Bombenrohren wurden je 2,5 mg 2 bzw. 4 in je 2 ml 0,02N methanol. Natriummethanolat-Lösung 65 Min. auf 105° erhitzt. Die DC. der beiden Reaktionsgemische waren vollkommen identisch und entsprachen demjenigen aus Versuch 2.

216-219°. - KIP.: violett. - UV.: max. 228 (4,24), 281 (3,54), 288 S (3,40); min. 252 (3,00). In äthanol. NaOH: max. 245, 286; min. 271. In äthanol. HCl: keine signifikanten Veränderungen. - CD. (CH_3OH, c = 0,261): 222 (- 4,2), 234 (- 15,3), 256 (0), 283 (+ 2,76), 298 (0), 309 (- 0,32), 350 (0). - $[\alpha]_D$ = - 72±1° (c = 2,341). - IR. (KBr, gefällt aus Essigester): 3420, 3270 (br., HN, HO), 1635 (Amid), 1524, 1492. - ^{1}H-NMR. (200 MHz, CD_3OD): 7,31 (d, J = 8,6, H-C(29) und H-C(33)); 7,25 (br. s, H-C(13)); 7,15 (d x d, J_{ortho} = 7,9, $J_{meta} \approx 1$, H-C(27)); 6,80 (d, J = 8,6, H-C(30) und H-C(32)); 6,79 (d, J = 7,9, H-C(26)); 6,03 (d, J = 11,5, H-C(17)); 4,62 (d, J = 11,5, H-C(18)); 4,09 (d x d, J = 13 und 8, H-C(11)); 4,00-3,60, 3,04-2,46, 240-2,00 und 1,92-1,40 (4m); Entkopplung (100 MHz): 4,62 → 6,03 (s). - ^{13}C-NMR. (CD_3OD): 171,4, 169,4 (2s, C(19 und 24)); 158,1, 157,8 (2s, C(15 und 31)); 134,7 (s, C(12)); 128,7 (d, C(13)); 128,4, 125,1 (2s, C(14 und 28)); 127,1 (d, 2C, C(29 und 33)); 121,5 (d, C(27)); 114,8 (d, 2C, C(30 und 32)); 107,9 (d, C(26)); 87,5 (d, C(17)); 59,4 (d, C(11)); 52,7 (d, C(18)); 47,6, 46,1, 45,9, 44,7, 43,3 und 41,7 (6t, C(2, 5, 7, 9, 20 und 22)); 36,4 (t, C(25)); 27,6, 26,9, 25,8 und 24,7 (4t, C(3, 4, 8 und 21)). - MS. (C, 230°): 493 (3), 492 (M+·, 7, $C_{28}H_{36}N_4O_4$), 449 (3), 377 (2), 265 (2), 264 (2), 252 (3), 251 (3), 250 (2), 238 (5), 236 (4), 224 (2), 223 (4), 213 (3), 210 (2), 209 (2), 207 (2), 184 (2), 181 (3), 173 (10), 169 (10), 155 (7), 148 (22), 134 (51), 128 (14), 122 (29), 121 (21), 120 (30), 107 (100), 100 (23), 98 (33), 94 (57), 84 (79), 77 (42), 71 (57), 70 (62).

Orantin-dihydrochlorid (4·2HCl). - 20 mg 4 wurden in 4 ml verd. methanol. HCl gelöst, i.V. eingedampft und i.HV. getrocknet. Umkristallisation aus C_2H_5OH/H_2O ergab 21 mg 4·2HCl. - UV. (C_2H_5OH/H_2O 9:1): max. 228 (4,33), 282 (3,63); min. 218 (4,26), 252 (2,96). - CD. (C_2H_5OH/H_2O 1:1, c = 0,162): 204 (0), 210 (- 25,6), 223 (- 5,54, 235 (- 21,6), 255 (0), 282 (+ 3,56).

3. N(6),N(10),O(34)-Triacetyl-orantin (5)

Die Umsetzung von Orantin (4) mit Acetanhydrid/Pyridin ergab nach 3fachem Eindampfen aus Benzol DC.-reines 5, das sich von Triacetyl-aphelandrin (7) auf Kieselgel ($CHCl_3/CH_3OH$) nicht unterscheiden liess. 8: KIP.: weinrot. - $[\alpha]_D$ = -94±2° (c = 1,252). - IR. (KBr): 3450, 3320 (br. HN), 1764 (Estercarbonyl), 1640 (Amid), 1500. - MS. (A, 400°): 618 ($M^{+\cdot}$, 3), 575 (30), 533 (11), 327 (17), 310 (20), 307 (16), 302 (15), 291 (34), 290 (48), 269 (11), 268 (21), 264 (22), 256 (33), 242 (19), 238 (21), 187 (55), 169 (21), 159 (26), 157 (19), 149 (36), 129 (59), 110 (23), 107 (47), 100 (100), 98 (43), 94 (58), 84 (64).

Die Triacetylverbindung 5 konnte auch durch Acetylierung von 6 (vgl. Versuch 4) erhalten werden.

4. N(6),N(10)-Diacetyl-orantin (6)

4.1. 6 durch partielle Hydrolyse von 5

Ca. 40 mg 5 wurden bei 20° 20 Min. in einer 1proz. wässrigen NaOH-Lösung gerührt. Die anschliessende Extraktion der mit verd. HCl-Lösung angesäuerten H_2O-Phase mit $CHCl_3$ ergab 31 mg 6. KIP. + $Ce(SO_4)_2$-Reagens: blau. - UV.: max. 227 (4,53), 283 (3,71), 289 (3,56); min. 222 (4,44), 256 (3,10). In äthanol. NaOH: max. 247, 285; min. 227, 274. - CD. (CH_3OH, c = 0,339): 210 (- 17,6), 223 (- 5,3), 237 (- 33), 263 (0), 282 (+ 1,4), 296 (0), 298 (- 0,01), 320 (0). - $[\alpha]_D$ = - 119±3° (c = 0,860). - IR. (KBr): 3430, 3300 (br. HN, HO), 1625 (Amid), 1523, 1499. - ^{1}H-NMR. (CD_3OD): 7,53 (br. s, H-C(13)); 7,30-6,60 (m, arom H, darin bei 7,25, 7,17, 6,81 und 6,72 4s des AA'BB'-Systems); 6,29 (d, J = 8,5, H-C(17)); 5,50 (br. s, H-C(11)); 4,63 (d, J = 8,5, H-C(18)); 2,21, 2,09 und 2,05 (3s, 2 CH_3CON [12]). Entkopplung:

12) Das Auftreten von mehreren Signalen für einzelne Protonen oder Methylgruppen wird durch Konformationseffekte hervorgerufen und wurde bereits an Acetylderivaten von Aphelandrin (2; vgl. Teil I) und Chaenorhin [4] beobachtet.

4,63 → 6,29 (s). - FD.-MS.: 599 ([M + Na]$^+$), 577 ([M + H]$^+$).

4.2. Herstellung von 6 durch Isomerisierung von N(6),N(10),O(34)-Triacetyl-aphelandrin (7)

Zu einer Lösung von 81 mg Na in 70 ml abs. CH_3OH wurden 230 mg 7 gegeben. Anschliessend wurde bei 40° 48 Std. gerührt, mit methanol. HCl-Lösung neutralisiert, eingedampft und durch mehrfaches Lösen in wenig CH_3OH vom NaCl befreit. Das DC.-reine, amorphe Produkt 6 (229 mg) war identisch mit dem aus Versuch 4.1 (DC.-, UV.-, CD.-, IR.- und ^{1}H-NMR.-Evidenz).

Wurde N(6),N(10)-Diacetyl-aphelandrin (8) obigen Isomerisierungsbedingungen ausgesetzt, so wurde ebenfalls quantitativ 6 gebildet.

Da Triacetyl-aphelandrin 7 bereits unter milden basischen Bedingungen rasch in die Diacetylverbindung 8 übergeht (vgl. Teil I), verläuft die Isomerisierung von 7 zu 6 über das Zwischenprodukt 8.

Versuche 6 durch Basenbehandlung wieder in 8 zurückzuführen (vgl. Versuch 2 und Fussnote 11) führten zu keinem Erfolg.

5. N(6),N(10)-Diacetyl-O(34)-methyl-orantin (3)

5.1. Herstellung von 3 aus O-Methyl-orantin (1)

Die Behandlung von 129 mg 1 mit Acetanhydrid/Pyridin führte nach Eindampfen und Chromatographie an Alox (NH_3-gesätt. $CHCl_3$) zu 135 mg 3. KIP. + $Ce(SO_4)_2$-Reagens: weinrot. - UV.: max. 230 (4,32), 275 S (3,49), 281 (3,55), 289 S (3,38); min. 255 (2,94). - CD. (c = 0,217): 223 (- 2,72), 237 (- 35), 258 (0), 276 S (+ 1,63), 281 (+ 2,01), 290 S(+ 0,84), 296 (0). - $[\alpha]_D$ = - 95±2° (c = 1,719). - IR. (KBr): 3440, 3300 (HN), 1630 (Amid), 1519, 1494. - ^{1}H-NMR.: 7,60-6,70 (m, arom. H); 6,44 (d, J = 9,5, H-C(17)); 5,38 (br. s, H-C(11)); 4,49 (d, J = 9,5, H-C(18)); 3,80 (s, CH_3O); 2,14, 2,04 und 1,99 (3s, 2 CH_3CON). - MS. (A, 300°): 590 (M$^{+\cdot}$, 9), 562 (6), 547 (100), 519 (5), 391 (5), 363 (7), 335 (5), 334 (5), 325 (6), 305 (6), 294 (5), 292 (5), 278

(28), 277 (22), 269 (7), 268 (9), 256 (17), 252 (14), 251 (27), 250 (69), 242 (14), 237 (12), 235 (13), 121 (16), 100 (16), 84 (22), 70 (13).

5.2. Herstellung von 3 durch Methylierung von 6

Die Methylierung von 87 mg 6 mit CH_2N_2/Aether ergab nach Chromatographie an Alox (NH_3 gesätt. $CHCl_3$) 58 mg 3. Diese durch Isomerisierung aus Aphelandrin gewonnene Verbindung 3 war identisch mit der in Versuch 5.1 aus natürlichem O-Methyl-orantin (1) hergestellten. (Für beide Verbindungen findet man übereinstimmende UV.-, CD.-, IR.- und ^{1}H-NMR.-Spektren und $[\alpha]_D$-Werte, gleiches DC.-Verhalten, sowie im Rahmen der Reproduzierbarkeit gleiche Massenspektren).

5.3. Herstellung von 3 durch Isomerisierung von N(6),N(10)-Diacetyl-O(34)-methyl-aphelandrin (9)

25 mg eines Gemisches von 3 und 9, das mittels DC. nicht aufgetrennt werden konnte, dessen Vorliegen aber durch einen $[\alpha]_D$-Wert von $\approx 0^\circ$ ($[\alpha]_D$ von 3 = - 95°, $[\alpha]_D$ von 9 = + 53°) gesichert war[13], wurde in 10 ml 1proz. wässriger NaOH-Lösung 60 Std. auf 40° erwärmt. Nach der Aufarbeitung wurden gemäss DC.-, IR.- und $[\alpha]_D$-Untersuchungen 21 mg 3 isoliert ($[\alpha]_D$ = - 95°).

6. N(6),N(10)-Diacetyl-O(34)-methyl-16,17-dihydro-16,17-seco-orantin (10)

85 mg aus natürlichem O-Methyl-orantin (1) gewonnenes N,N'-Diacetyl-O-methyl-orantin (3) wurden in 2 ml CH_3OH/CH_3COOH 99:1 an 100 mg 10proz. Pd/C 20 Std. bei 4 atm H_2 hydriert. Filtration über wenig Alox ergab beim Eindampfen 80 mg 10. KIP.: rosa. - UV.: max. 222 (4,38), 278 (3,61), 283 (3,61); min. 252 (2,99), 281 (3,59). Nach Zusatz von verd. NaOH-Lösung: max. 258, 284, 303; min. 242, 281, 288. - CD. (c = 0,368): 212 (- 13,5), 224

13) Die UV.-, IR.- und Massen-Spektren sowie das DC.-Verhalten der Verbindungen 3 und 9 sind sehr ähnlich. Eine sichere Unterscheidung der beiden Isomeren ist nur mit chiroptischen Methoden möglich.

(0), 231 (+ 1,76), 237 (0), 242 (- 2,2), 255 (0), 266 S (+ 0,19), 277 (+ 0,66), 281 (+ 0,55), 283 (+ 0,64), 289 (0), 293 (- 0,24). - FD.-MS.: 593 ($[M + H]^+$).

7. N(6),N(10)-Diacetyl-O(16),O(34)-dimethyl-16,17-dihydro-16,17-seco-orantin (12)

Die Methylierung von ca. 45 mg 10, gelöst in CH_3OH mit CH_2N_2/Aether, ergab nach Eindampfen und Chromatographie an Kieselgel ($CHCl_3/CH_3OH$ 5:1) 35 mg 12 [14]. KIP.: rosa. - UV.: max 225 (4,41), 277 (3,57), 282 (3,55); min. 254 (2,92), 280 (3,53). - CD. (c = 0,296): 211 (- 42), 229 (0), 236 (+ 8,4), 242 (0), 245 (- 1,33), 251 (0), 264 S (+ 0,38), 276 (+ 1,30), 279 (+ 1,16), 282 (+ 1,35), 288 (0), 293 (- 0,19). $[\alpha]_D$ = + 8,5±2° (c = 3,760). - IR.: 3455, 3425, 3385 (HN), 1630 (Amid), 1586, 1509. - ^{1}H-NMR. (90 MHz): 7,30-6,68 (m, 7 arom. H); 5,93 (br. s, H-N(23)); 5,17 (br. d x d, H-C(11)); 4,21 (d x d, J = 7 und 13, H-C(17)); 4,0-1,2 (m, darin bei 3,90, 3,81, 3,75 und 3,73 (4s, 2 CH_3O), sowie bei 2,11 und 2,08 (2s, 2 CH_3CON)). - MS. (C, 150°): 606 ($M^{+\cdot}$, 20, $C_{34}H_{46}N_4O_6$), 592 (6), 578 (3), 563 (27), 509 (2), 344 (3), 325 (3), 313 (7), 294 (6, $C_{19}H_{18}O_3$), 268 (5), 266 (30, $C_{18}H_{18}O_2$), 242 (3), 228 (3), 214 (10), 190 (3), 181 (4), 174 (6), 169 (6), 165 (6), 159 (6), 155 (10), 147 (7), 135 (6), 121 (100), 100 (23), 98 (21), 91 (19), 84 (35), 77 (20), 70 (32).

8. N(6),N(10),O(16)-Triacetyl-O(34)-methyl-16,17-dihydro-16,17-seco-orantin (11)

Eine Lösung von 15 mg 10 wurde mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert, eingedampft und an Kieselgel ($CHCl_3/CH_3OH$ 5:1) chromatographiert: 12 mg 11, farbloser Lack. KIP.: rosa. - UV.: max. 220 (4,41), 277 (3,39), 284 (3,28); min. 257 (3,01), 282 (3,27). -

14) Bei der Hydrogenolyse von durch Isomerisierung aus Aphelandrin (2) gewonnenem 3 (vgl. Versuche 4.2 und 5.2) wurde nach Aufarbeitung und Methylierung (CH_2N_2/Aether) identisches 12 erhalten (CD.-, $[\alpha]_D$-, IR.-, MS.- und DC.-Evidenz).

IR.: 3438, 3386 (HN), 1760 (Estercarbonyl), 1635 (Amid), 1511. - MS. (C, 200°): 634 ($M^{+\cdot}$, 6), 592 (8), 591 (9), 549 (2), 537 (2), 396 (2), 313 (3), 269 (3), 268 (3), 256 (3), 252 (3), 242 (3), 190 (6), 169 (5), 162 (26), 155 (7), 129 (6), 121 (100), 107 (40), 106 (13), 105 (99), 100 (16), 84 (13), 77 (50), 70 (13).

9. N(6),N(10),O(16)-Triacetyl-O(34)-methyl-10,11,16,17-tetrahydro-10,11-seco-16,17-seco-orantin (13)

Eine Lösung von 45 mg 1 in 15 ml CH_3COOH wurde an Pd/C mit 5 atm H_2 bei 55° 20 Std. hydriert, anschliessend acetyliert und chromatographiert (vgl. Versuch 3.8 in Teil I): 28 mg 13. KIP.: rosa. - UV.: max. 233 (3,62), 274 (3,28), 283 (3,18); inflex. 269 (3,20); min. 251 (2,79), 281 (3,15). - CD. (c = 0,372): 220 (+ 17,1), 260 (+ 0,22), 263 (+ 0,28), 269 (+ 0,20), 272 (+ 0,24). - $[\alpha]_D$ = + 90±4° ($CHCl_3$, c = 0,246). - IR.: 3450 (HN), 3370 (br. HN), 1763 (Estercarbonyl), 1662 und 1635 (Amid), 1518. - ^{1}H-NMR.[12]: 7,24-6,58 (m, 7 arom. H); 5,28 (m, < 1 H, H-N); 3,78 und 3,74 (2s, 1 CH_3O); 3,72-2,44 (m, ca. 18 H); 2,30 (s, CH_3COO); 2,10, 2,07, 2,05, 2,04, 2,00 und 1,97 (6s, 2 CH_3CON); 1,90-1,10 (m). - MS. (B, 230°): 636 ($M^{+\cdot}$, 24), 608 (6), 594 (19), 576 (3), 566 (4), 551 (2), 536 (5), 534 (3), 523 (4), 509 (3), 450 (12), 437 (13), 409 (12), 395 (9), 313 (8), 268 (14), 256 (10), 242 (12), 233 (8), 169 (10), 155 (12), 129 (9), 121 (100), 110 (12), 100 (30), 84 (19), 70 (10).

10. N(6),N(10)-Diacetyl-O(34)-methyl-10,11,16,17-tetrahydro-10,11-seco-16,17-seco-orantin (14)

Eine Lösung von 13 mg 13 in 1 ml CH_3OH wurde mit 0,5 ml gesätt. methanol. HCl-Lösung versetzt, 20 Std. bei 20° stehen gelassen und i.HV. eingedampft: 12 mg 14. KIP.: rosa. - UV.: max. 226 (4,20), 279 (3,52), 284 (3,53); min. 250 (2,54), 281 (3,50). In äthanol. NaOH: max. 247 S, 277 S, 286, 308; min. 282, 291. - CD. (c = 0,939): 230 (0), 235 (+ 11,0), 257 (+ 0,14), 266

(+ 0,24), 273 (0), 283 (- 0,08), 288 (0), 291 (+ 0,15), 295 (0). - MS. (B, 230°): 595 (15), 594 ($M^{+\cdot}$, 44), 576 (3), 566 (6), 552 (3), 522 (9), 509 (10), 436 (6), 395 (16), 382 (6), 366 (12), 256 (7), 242 (11), 228 (6), 213 (5), 188 (38), 169 (9), 157 (11), 144 (16), 121 (100), 100 (21), 91 (17), 84 (27), 77 (12), 71 (13), 70 (14).

11. N(6),N(10)-Diacetyl-O(16),O(34)-dimethyl-10,11,16,17-tetrahydro-10,11-seco-16,17-seco-orantin (15)

Eine Lösung von ca. 12 mg 14 in CH_3OH wurde mit einem Ueberschuss an frisch zubereitetem CH_2N_2 in Aether versetzt, 4 Std. stehen gelassen, i.V. eingedampft und an Kieselgel in $CHCl_3$/CH_3OH 88:12 chromatographiert: 6 mg 15. KIP.: schwach rosa. - UV.: max. 224 (4,20), 277 (3,48), 283 (3,44); min. 251 (2,61), 282 (3,42). - CD. (c = 0,748): 224 (0), 243 (+ 14,3), 252 (+ 0,14), 267 (+ 0,50), 277 (+ 0,12), 286 (+ 0,45), 293 (0). - MS. (C, 270°): 609 (17), 608 ($M^{+\cdot}$, 46), 580 (13), 565 (9), 495 (5), 487 (7), 459 (10), 450 (5), 445 (9), 422 (33), 409 (37), 381 (20), 352 (12), 313 (21), 268 (34), 256 (11), 253 (22), 242 (16), 169 (20), 155 (16), 127 (15), 121 (100), 113 (20), 110 (20), 107 (29), 100 (67), 85 (45), 84 (43), 71 (57).

12. N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-O(34)-methyl-orantin (17)

Eine Lösung von 390 mg 3 in 7 ml abs. Pyridin und 4,5 ml Benzoylchlorid wurde in geschlossenem Kolben 1,5 Std. bei ca. 55° gerührt, i.HV. eingedampft, der Rückstand noch 3mal aus $CHCl_3$/CH_3OH 1:1 i.HV. eingedampft und an Kieselgelplatten ($CHCl_3$/CH_3OH 12:1) chromatographiert: 392 mg 17, farbloser, geschäumter Lack. KIP. + $Ce(SO_4)_2$-Reagens: rotbraun. - UV.: max. 228 (4,43), 273 S (3,70); inflex. 290 (3,51); min. 278 (3,69). - CD. (c = 0,368): 220 (+ 6,0), 225 (0), 236 (- 23), 248 (0), 256 (+ 2,7), 263 (+ 2,1), 270 (+ 1,8), 282 (+ 2,6), 295 (+ 1,3), 302 (+ 1,8). - $[\alpha]_D$ = - 29±1° ($CHCl_3$, c = 3,220). - IR.: 1710 (sek. Amid), 1635 (Amid), 1514, 1494. - ^{1}H-NMR.: 7,60-6,70 (m, ca. 12 arom.H);

6,48 (d, J = 8, H-C(17)); 5,48 (br. m, H-C(11)); 4,52 (d, J = 8, H-C(18)); 4,40-1,10 (m, darin bei 3,76 (s, CH_3O), 2,20, 2,08 und 2,02 (3s, 2 CH_3CON)); Entkopplungen 4,52 → 6,48 (s); 6,48 → 4,52 (s). - MS. (B, 270°): 694 ($M^{+\cdot}$, 0,5), 651 (1), 590 (2), 548 (2), 547 (4), 530 (2), 493 (3), 468 (3), 451 (4), 389 (17), 372 (7), 371 (7), 318 (22), 305 (20), 269 (14), 268 (13), 256 (15), 242 (26), 231 (19), 228 (16), 213 (12), 191 (51), 162 (55), 157 (18), 129 (26), 122 (100), 121 (34), 110 (21), 105 (70), 100 (59), 98 (28), 84 (49), 77 (69), 70 (40).

13. N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-hydroxy-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-orantin (18)

Eine Suspension von 210 mg 17 in 40 ml 1N NaOH wurde bei 20° 22 Std. stark gerührt, mit konz. HCl angesäuert und mit $CHCl_3$ extrahiert. Der Extrakt wurde eingedampft und i.HV. getrocknet. Der schwach gelbe Lack ergab bei der Chromatographie (Kieselgel, $CHCl_3/CH_3OH$ 3:1) aus der weiter wandernden Zone 112 mg 3 (CD.-, IR.-, MS.- und DC.-Evidenz) sowie mit kleinerem Rf-Wert 46 mg 18. KIP. + $Ce(SO_4)_2$-Reagens: gelbbraun. - IR.: 3380 (br., HN, HO), 1710 (Säurecarbonyl), 1628 (Amid), 1580, 1513, 1488.

14. N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-methoxy-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-orantin (19)

Die Veresterung von 40 mg 18 mit 3 ml abs. CH_3OH und 0,3 ml gesätt. methanol. HCl bei 20° (1 Std.) ergab nach Eindampfen i.HV. und Chromatographie an Kieselgel ($CHCl_3/CH_3OH$ 10:1, 3mal entwickelt) 32 mg 19 als farblosen, geschäumten Lack. KIP.: rotviolett. - UV.: max. 220 (4,50), 282 (3,65); inflex. 277 (3,62), 289 (3,54); min. 260 (3,42). - CD. (c = 0,259): 205 (- 25), 226 (- 12), 237 (- 19), 266 (0), 276 (+ 0,61), 279 (+ 0,33), 282 (+ 0,92), 293 (0), 298 (- 0,32), 307 (0). - $[\alpha]_D$ = - 98±3° ($CHCl_3$, c = 1,060). - IR.: 3390 (br., HN), 1730 (Estercarbonyl), 1635 (Amid), 1580, 1513, 1486. - ^{1}H-NMR. [12]:

8,00-6,40 (m, 12 arom. H); 6,11 (d, J = 9) und 5,90 (d, J = 8), Signale für H-C(17); 5,4 (br. m, H-C(11)); 4,70-4,12 (m, 2 H, darin bei 4,52 (d, J ≈ 9, H-C(18)); 3,90-2,50 (m, darin bei 3,81, 3,72, 3,65 und 3,50 (4s, 2 CH_3O)); 2,38-1,15 (m, darin bei 2,13, 2,05 und 2,00 (3s, 2 CH_3CON)). - MS. (B, 240°): 726 ($M^{+\cdot}$, 1), 698 (0,5), 683 (1), 651 (1), 556 (1), 398 (4), 390 (8), 337 (53), 336 (100), 318 (58), 308 (11), 306 (14), 305 (68), 293 (43), 278 (61), 256 (33), 249 (19), 242 (65), 235 (31), 231 (34), 228 (25), 213 (30), 206 (23), 205 (26), 191 (99), 162 (99), 121 (49), 110 (40), 105 (100), 98 (35), 84 (66), 77 (39).

15. N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-desoxo-24-hydroxy-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-orantin (20)

Eine Lösung von 9 mg 19 in 3 ml THF wurde mit einem Ueberschuss an $LiBH_4$ bei 20° 3 Std. unter Ar gerührt. Nach Zugabe von 4 ml H_2O wurde auf die Hälfte eingedampft, mit 1N HCl-Lösung versetzt und mit $CHCl_3$ ausgezogen. Nach Eindampfen des $CHCl_3$-Extraktes ergab die Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel ($CHCl_3/CH_3OH$ 6:1, 2mal entwickelt) 4,5 mg 20. KIP.: rosa. - UV.: max. 231 (4,40), 282 (3,66); inflex. 276 (3,62), 289 (3,52); min. 261 (3,43). - CD. (c = 0,228): 209 (- 36), 223 (- 15,2), 237 (- 25), 273 (0), 276 (+ 0,32), 279 (+ 0,22), 283 (+ 0,61), 287 (0), 297 (- 0,43). - MS. (B, 250°): 698 ($M^{+\cdot}$, 1), 655 (1), 653 (0,2), 652 (0,2), 638 (2), 625 (0,6), 611 (4), 390 (1), 372 (1), 347 (2), 322 (1), 318 (10), 305 (9), 278 (8), 256 (5), 242 (7), 231 (7), 213 (5), 191 (32), 175 (5), 163 (5), 162 (43), 157 (6), 148 (7), 135 (6), 134 (7), 122 (15), 121 (100), 100 (11), 84 (11), 77 (6), 70 (6).

C. LITERATURVERZEICHNIS

[1] P. Dätwyler, H. Bosshardt, H.O. Bernhard, S. Johne & M. Hesse, Helv. in Vorbereitung.

[2] H. Bosshardt, A. Guggisberg, S. Johne, H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, Pharm. Acta Helv. 51, 371 (1976).

[3] H. Bosshardt Diss. UNI Zürich 1976.

[4] H.O. Bernhard, I. Kompiš, S. Johne, D. Gröger, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 56, 1266 (1973).

[5] P. Dätwyler & M. Hesse, unveröffentlichte Versuche.

[6] H. Bosshardt, A. Guggisberg, S. Johne & M. Hesse, Pharm. Acta Helv. 53, 355 (1978).

[7] P. Dätwyler, H. Bosshardt, H.O. Bernhard, S. Johne & M. Hesse, Helv. 61, 2646 (1978)

[8] A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, Ch. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 61, 1039 (1978).

[9] A. Guggisberg, U. Kramer, Ch. Heidelberger, R. Charubala, E. Stephanou, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 61, 1050 (1978).

[10] M. Hesse, "Alkaloids II" in G. R. Waller & O.C. Dermer "Biochemical Applications of Mass Spectrometry", Suppl. Vol. 1, Wiley-Interscience, 1979.

[11] M. Tamada, K. Endo, H. Hikino & Ch. Kabuto, Tetrahedron Letters 1979, 873.

Ich danke Frau Dr. Annalaura Lorenzi und Herrn N. Bild für Massenspektren, den Mitarbeitern der NMR.-Arbeitsgruppe, insbesonders den Herren Dr. W. Schwotzer und Dr. U. Vögeli für NMR.-Messungen, den Mitarbeiterinnen des Mikrolabors unter Leitung von Herrn H. Frohofer für IR.-Spektren und Drehwertbestimmungen sowie Frl. stud. chem. Marliese Dähler für ihre Mithilfe bei der Pflanzenextraktion.

Ganz besonders möchte ich allen Kollegen danken, die durch anregende Diskussionen zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Curriculum vitae

Am 18. Aug. 1947 wurde ich, Peter Dätwyler, Bürger von Staffelbach (AG) in Wettingen (AG) geboren. Nach fünf Jahren Primar- und vier Jahren Bezirksschule in Wettingen besuchte ich ab 1963 am selben Ort das Kantonale Lehrerseminar. Im April 1967 erwarb ich das Fähigkeitszeugnis als Primarlehrer und unterrichtete anschliessend während eineinhalb Jahren an der Primarschule von Klingnau/AG. Im Herbst 1968 immatrikulierte ich mich an der Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich. Im Nov. 1975 erlangte ich das Diplom als Naturwissenschafter mit Hauptfach Organische Chemie. Anschliessend arbeitete ich an der vorliegenden Dissertation, die ich im April 1979 abschloss. Diplomarbeit und Dissertation entstanden unter der Leitung von Prof. Dr. M. Hesse.

Seit Dez. 1975 bin ich als Assistent am Organisch chemischen Institut angestellt.

Während meiner Studienzeit besuchte ich Vorlesungen, Uebungen und Praktika bei Frau Prof. V. Meyer und den Herren Professoren und Dozenten K. Bernauer, A.S. Dreiding, C.H. Eugster, H. Fischer, H.-J. Hediger, H. Heimgartner, W. Heinzelmann, M. Hesse, W. Kündig, H. Labhart, H. Laves, W. Ludwig, W.M. Meier, A. Niggli, H.R. Oswald, W. von Philipsborn, M. Rey, H. Schmid, H. Staub, H. Streuli, M. Viscontini, B.L. van der Waerden, G. Wagnière, F. Waldner und H. Werner.

Bönecke-Druck 3392-Clausthal-Z. 29